

Aus dem Institut für Physiologische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Stoffwechsel von Calcium und Phosphat
unter Berücksichtigung
der Zahnhartsubstanzen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Jürgen Paus
aus Essen

MAINZ 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Physiologische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Stoffwechsel von Calcium und Phosphat
unter Berücksichtigung
der Zahnhartsubstanzen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Jürgen Paus
aus Essen

M a i n z 1 9 7 3

Fachbereichsdekan : Prof. Dr. H. Langendorf
Referent : Prof. Dr. H. Langendorf
Koreferent : Prof. Dr. Dr. B. Schmidt



Literaturverzeichnis

1. Christensen, H.N. Elektrolytstoffwechsel, Berlin (1969)
2. Holleman, A.F.
Wiberg, E. Lehrbuch der anorganischen Chemie,
Berlin (1964)
3. Kabeck, H.R. Spurenelemente in: Ann. Rev. Biochem. 39,
S. 560 - 598 (1970)
4. Karlson, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie,
Stuttgart (1967)
5. Lang, K. Biochemie der Ernährung,
Darmstadt (1970)
6. Langendorf, H. Mineralstoffe und Spurenelemente in:
Schormüller, J.: Handbuch der Lebens-
mittelchemie, Bd. 1, S. 130, Berlin (1965)
7. Rapoport, S.M. Medizinische Biochemie, Berlin (1969)
8. Scymendera, J. Bone Mineral Metabolism in Cancer,
Berlin (1970)
9. Schröder, H.E. Kariogenese in : Zentralblatt für
Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten 47,
S. 317, Stuttgart (1966)

Inhaltsübersicht

1. Physik. und chem. Eigenschaften von Calcium und Phosphat
2. Allgemeiner Mineralstoffwechsel
 - 2.1. Vorkommen und Verteilung von Calcium und Phosphat
 - 2.2. Bedarf an Calcium und Phosphat
 - 2.3. Resorption von Calcium und Phosphat
 - 2.3.1. Beeinflussung der Resorption durch verschiedene Faktoren
 - 2.4. Funktionen im Körper (Wechselwirkung, biol. Wirksamkeit)
 - 2.4.1. Aufbau des Knochens
 - 2.4.2. Aufbau der Zähne
 - 2.5. Regulation des Calcium- und Phosphatspiegels
 - 2.6. Ausscheidung von Calcium und Phosphat
 - 2.7. Pathophysiologie
 - 2.7.1. Hormonelle Störungen
 - 2.7.2. Steinbildung
 - 2.7.3. Kariogenese

Einsteinium 99 254; 480 d	Indium 49 115 (95,7%): $6 \cdot 10^{14}$ a	Mangan 25	Phosphor 15	Sauerstoff (lat. Oxygenium) 8	Thulium 69
Eisen (lat. Ferrum) 26	Erbium 68	Mendelevium 101 257; 3 h	Platin 78 { 190 (0,01%): $5 \cdot 10^{11}$ a 192 (0,78%): 10^{15} a	Sb — Antimon 51	Titan 22
Europium 63	Iridium 77	N — Stickstoff 7	Plutonium 94 { 244; $7,6 \cdot 10^4$ a 239; $2,44 \cdot 10^4$ a	Scandium 21	Uran 92 { 238 235
Fe — Eisen 26	Jod (engl. Iodine) 53	Natrium 11	Polonium 84 209; 50 a	Schwefel (lat. Sulfur) 16	
Fermium 100 257; 80 d	Kalium 19	Neodym 60	Praseodym 59	Selen 34	
Fluor 9	Kobalt (engl. Cobalt) 27	144 (23,8%): $2,4 \cdot 10^{15}$ a	Promethium 61 145; 18 a	Silber (lat. Argentum) 47	Vanadin 23
Francium 87 223; 22 min	Kohlenstoff (lat. Carbon) 6	Neon 10	Protactinium 91 231; 3,2 · 10⁴ a	Sn — Zinn 50	Wasserstoff
Gadolinium 64	Krypton 36	Neptunium 93 237; 2,1 · 10⁴ a	Quecksilber (lat. Hydrargyrum) 80	Stickstoff (lat. Nitrogenium) 7	Wismut (engl. Wolfram 74
Gallium 31	Kupfer (lat. Cuprum) 29	Nickel 28		Strontium 38	
Germanium 32	Kurtschatovium 260: 0,35	Niob 41	Radium 88 226; 1620 a	Tantal 73 179; 600 d	Xenon 54
Gold (lat. Aurum) 79	Lanthan 57	Nobelium 102 255; 15 s	Radon 86 222; 3,8 d	Technetium 43 97; 2,6 · 10⁴ a	Ytterbium 70
H — Wasserstoff 1	138 (0,09%): $1,1 \cdot 10^{11}$ a	O — Sauerstoff 8	Rhenium 75 187 (62,9%): 6 · 10¹⁰ a	Tellur 52	Yttrium 39
Hafnium 72	Lawrencium 103 256; 45	Osmium 76	Rhodium 45	Terbium 65	
Helium 2	Lithium 3	Palladium 46	Rubidium 37 87 (27,8%): 4,7 · 10¹⁰ a	Thallium 81	Zink 30
Hg — Quecksilber 80	Lutetium 71	Pb — Blei 82	Ruthenium 44	Thorium 90	Zinn (lat. Stannum) 50
Holmium 67	176 (2,6%): $2,2 \cdot 10^{10}$ a	204 (1,37%): $1,4 \cdot 10^{17}$ a	Samarium 62 147 (14,9%): 1,1 · 10¹¹ a	232 (100%): $1,39 \cdot 10^{10}$ a	Zirkonium 40
	Magnesium 12				

1. Physikalische und chemische Eigenschaften von Calcium und Phosphat

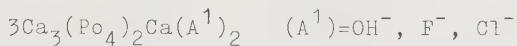
Calcium ist ein Element der 2. Hauptgruppe im Periodischen System (Erdalkalimetalle), Phosphor gehört zur Stickstoffgruppe (5. Hauptgruppe). Beide Elemente sind sehr reaktionsfähig und kommen in der Natur daher nur in Form ihrer Verbindungen vor.

Tab.: 2 Die wichtigsten in der Natur vorkommenden Calciumsalze

<u>Calciumsalze</u>	
<u>Karbonate</u>	<u>Phosphate</u>
<u>Kalkspat</u> <u>Marmor</u> <u>Kreide</u> } CaCO_3	<u>Apatit</u> $3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{F,Cl})_2$ <u>Phosphorit</u> $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
<u>Dolomit</u>	
$\text{CaCO}_3 \cdot \text{MgCO}_3$	
	<u>Gips</u> $\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ <u>Anhydrit</u> CaSO_4

Die wichtigsten Calciumsalze sind die Karbonate (Kalkspat, Marmor, Kreide, Dolomit), die Sulfate (Gips, Anhydrit) und Phosphate (Apatit, Phosphorit).

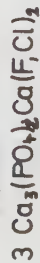
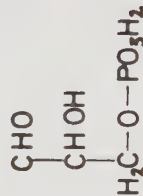
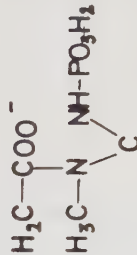
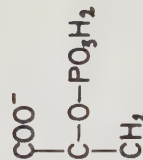
Phosphor kommt in der Natur fast ausschließlich als Phosphat in Gestalt der Apatite und Phosphorite allgemeiner Formel



vor.

Der größte Teil der heutigen Phosphatlager ist auf die Ablagerung großer Massen tierischer Ausscheidungen und die gewaltige Anhäufung von Tierleichen in früheren Zeitepochen zurückzuführen. Die Entstehung derart großer Kotablagerungen läßt sich noch heute in Form der Guanobildung, insbesondere auf küstennahen Inseln des Stillen Ozeans, beobachten.

TAB.: 3

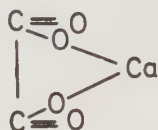
Die wichtigsten in der Natur vorkommenden PhosphatsalzePhosphatsalzeAnorganische SalzeApatitPhosphoritOrganische SalzePhosphates-terGlycerinaldehyd -
phosphatKreatinphosphatPhosphoenolpyruvat

Die lebende Substanz (Pflanzen, Tiere) enthält Phosphor nur in Form von Derivaten der Phosphorsäure, neben Calciumphosphat als Bestandteil der Knochen vornehmlich als organische Phosphorsäureverbindungen.

Tab.: 4 Zweiwertige Calciumverbindungen

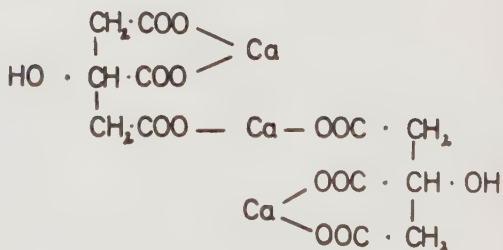
I Schwerlösliche Verbindungen

z.B. Calciumoxalat



II Komplexbildende Calciumsalze

z.B. Calciumcitrat



Im Gegensatz zu den biologisch wichtigen einwertigen Alkalimetallionen Natrium und Kalium bildet das zweiwertige Calcium eine Reihe schwerlöslicher Salze, von denen das Phosphat als Produkt der biologischen Mineralisation, andere wie das Oxalat für die Analytik und als Nahrungsbestandteil von Interesse sind. Das Calciumion ist ferner, wie alle mehrwertigen Metallkationen, ein guter Komplexbildner mit geeigneten Liganden (Citrat, EDTA).

Tab.: 5 Dissoziation der Phosphorsäure



$$K_1 = 1 \cdot 10^{-2} ;$$

$$\text{p}K_1 = 2$$



$$K_2 = 1.2 \cdot 10^{-7} ;$$

$$\text{p}K_2 = 6.9$$



$$K_3 = 1.8 \cdot 10^{-12}$$

$$\text{p}K_3 = 11.7$$

Die Phosphorsäure bildet als dreibasische Säure drei Reihen von Salzen: Primäre (Dihydrogen-), sekundäre (Hydrogen-) und tertiäre Phosphate.

Die in drei Stufen erfolgende Dissoziation zeichnet sich durch den großen Unterschied zwischen den Dissoziationskonstanten aus.

Für die Dissoziationskonstanten bzw. pK - Werte ($pK = -\lg K$) ergeben sich bei 18°C etwa folgende Werte (s. Tab. 5):

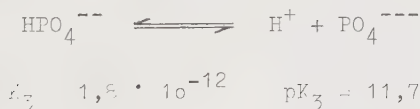
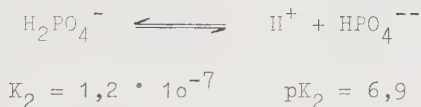
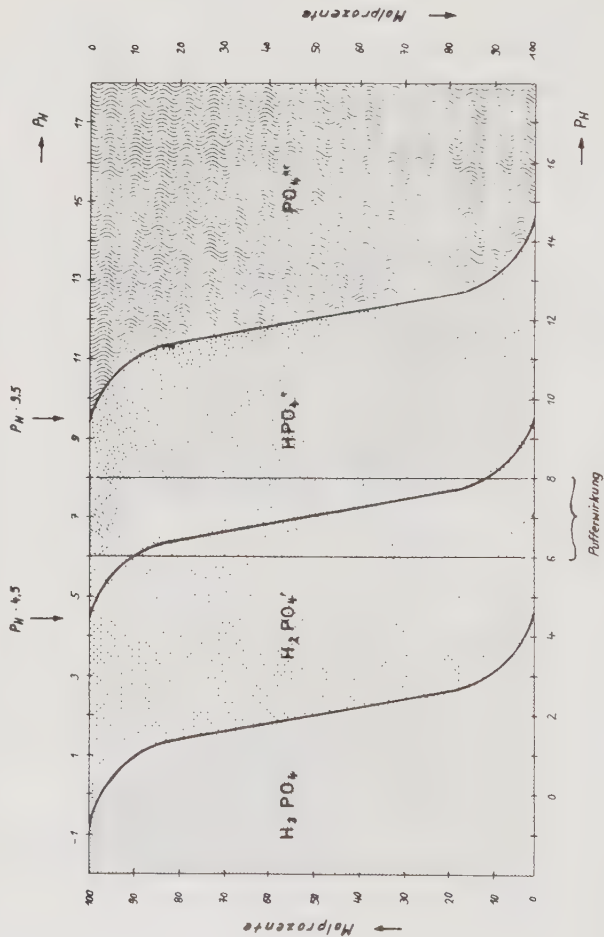


Bild: 6 Abhängigkeit der Ionenkonzentrationen vom PH-Wert
in einer Phosphorsäure - (Phosphat-) lösung



$$\text{Dissoziationsgrad} \propto (\text{Beispiel: } HA) \quad \alpha = \frac{(A^-)}{[H^+] + [HA]} = \frac{[A^-]}{c}$$

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

Da der Dissoziationsgrad einer schwachen Säure bei $\text{pH} = \text{pK}$ den Wert 0,5 beträgt und bei pH - Senkung sich asymptotisch dem Wert Null, bei pH - Erhöhung asymptotisch dem Wert Eins nähert und dabei bei $\text{pH} = \text{pK} - 3$ bereits den Wert 0,001 und bei $\text{pH} = \text{pK} + 3$ den Wert 0,999 erreicht, kommen in einer phosphathaltigen Lösung praktisch immer nur zwei der drei möglichen Formen vor, wie Bild 6 zeigt.

Während die Alkaliphosphate leicht wasserlöslich sind, ist das sekundäre und insbesondere das tertiäre Calciumphosphat schwerlöslich. Das Löslichkeitsprodukt von CaHPO_4 beträgt

$$(\text{Ca}^{++}) \cdot (\text{HPO}_4^{--}) = 5 \cdot 10^{-6}$$

und von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

$$(\text{Ca}^{++})^3 \cdot (\text{PO}_4^{--})^2 = 10^{-25}$$

Fragen zu Punkt 1

1. Wo sind die Elemente Calcium und Phosphor im Periodischen System zu finden
2. In welcher Form kommen Calcium und Phosphor in der Natur vor
3. Nenne einige schwerlösliche Calciumsalze
4. Zu welcher Art von Verbindungen gehört das Calcium - EDTA
5. Wieviel basisch ist die Phosphorsäure, und wie liegen ihre Dissoziationsstufen zueinander
6. Was versteht man unter dem Dissoziationsgrad

Tab.: 7 Funktionen von Mineralstoffen
 (Insbesondere Calcium und
 Phosphat)

1. Elektrochemisches Gleichgewicht
2. Osmotischer Druck
3. Beteiligung an Puffersystemen
4. Lösungsvermittler großmolekularer Stoffe
5. Konformation von Makromolekülen
6. Neuromuskuläre Erregbarkeit und Membranaktivität
7. Baustein der Gerüst- und Stützsubstanzen
8. Beeinflussung von Enzymsystemen
9. Konservierung chemisch erzeugter Energie
 (energiereiche Phosphate)

2. Allgemeiner Mineralstoffwechsel

Mineralstoffe sind anorganische Substanzen, die teils als freie oder komplexgebundene Ionen, teils in organischer Bindung im tierischen und menschlichen Organismus vorliegen. Sie werden dort weder produziert noch verbraucht, sind aber für den Vollzug des Lebens unentbehrlich. Als kleindimensionierte Elektrolyte sind sie an der Einstellung und Aufrechterhaltung elektrochemischer und osmotischer Gleichgewichte beteiligt. Einige, darunter auch Calcium, sind für den Ablauf der Nerv- und Muskelaktivität notwendig. Sie dienen als Lösungsvermittler großmolekularer Substanzen und beeinflussen als Bestandteil von Makromolekülen deren Konformation. Endlich dienen sie noch als Bausteine der Stütz- und Gerüstsubstanzen. Dem Phosphat kommt noch die besondere Funktion zu, in Form einiger seiner Bindungen die chemisch erzeugte Energie zu konservieren.

Organischer Stoffwechsel

Energieerzeugung

Mineralstoffwechsel

Ermöglichung und Kontrolle der
dazu notwendigen Prozesse

Konservierung der chemisch erzeugten
Energie (energiereiche Phosphate)

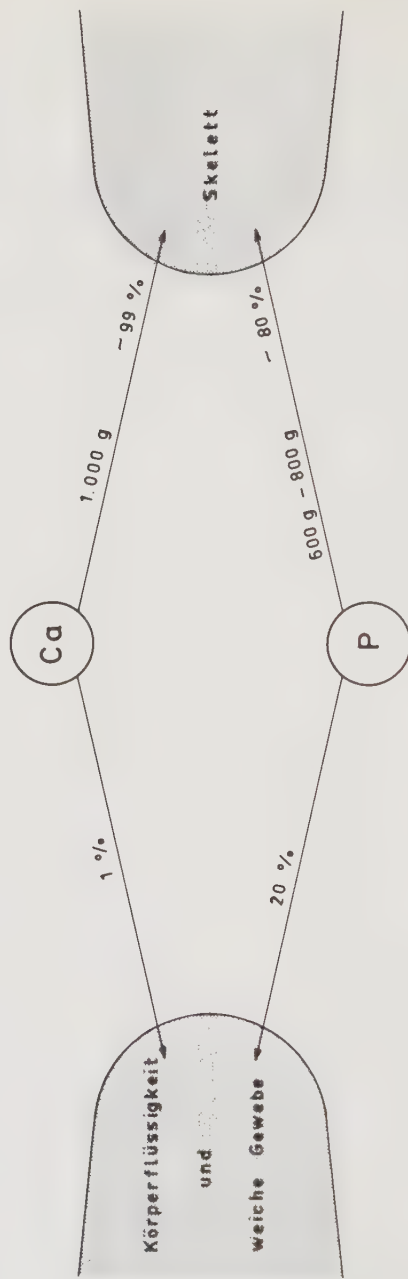
Die vielfältigen Beziehungen zwischen organischem Substrat und anorganischer Substanz lassen eine strikte Trennung zwischen organischem und Mineralstoffwechsel nicht zu. Immerhin lassen sich einige Schwerpunkte fixieren:

Organischer Stoffwechsel	----- Energieerzeugung
Mineralstoffwechsel	----- Ermöglichung und Kontrolle der dazu notwendigen Prozesse, Konservierung der chemisch erzeugten Energie (energiereiche Phosphate)

Fragen zu Punkt 2

1. Was sind Mineralstoffe, werden sie im Organismus produziert oder verbraucht
2. Nenne allgemeine Funktionen der Mineralstoffe
3. Wie kann man die dominierenden Prinzipien des organischen und anorganischen Stoffwechsels voneinander abgrenzen

Bild: 9 Verteilung von Calcium und Phosphat im menschlichen Körper

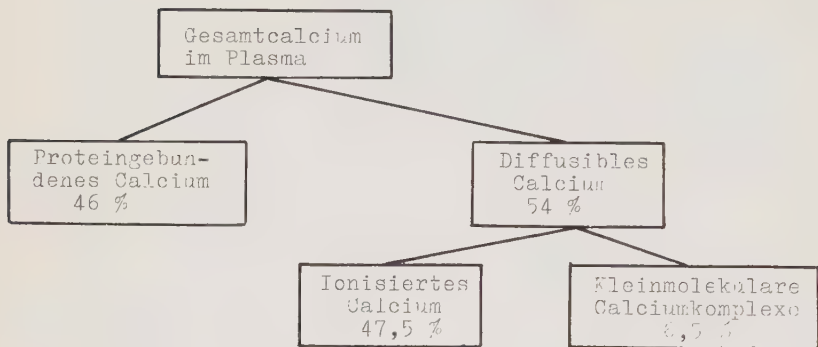


Ca = Calcium
P = Phosphat

2.1. Vorkommen und Verteilung von Calcium und Phosphat

Calcium und Phosphat sind die quantitativ bedeutendsten Bausteine der Hartsubstanzen von Knochen und Zähnen. Ein erwachsener Mensch besitzt etwa 1 kg Calcium, das zu ca. 99 % im Skelett lokalisiert ist. Der Phosphorbestand beträgt 600 - 800 g, davon sind mehr als 80 % in den Knochen zu finden (6, S. 133; 6, S. 330).

Tab.: 10 Die Fraktionen von Calcium im menschlichen Plasma und deren Verteilung
(6, WALSER, 1951)



- | | | |
|------------------------------------|--------|------|
| 1. Eiweißgebundenes Calcium | | 46 % |
| 2. Diffusibles Calcium | | 54 % |
| a. Freie Calciumionen | 47,5 % | |
| b. Kleinmolekulare Calciumkomplexe | 6,5 % | |

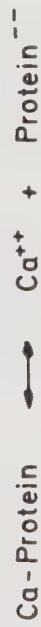
Im Plasma liegt das Calcium in drei Formen
vor:

- | | | |
|--------------------------------------|---|---------------------|
| 1. Als freies Ca - Ion | } | Diffusibles Calcium |
| 2. Als kleinmolekulare Ca - Komplexe | | |
| 3. Als eiweißgebundenes Ca - Ion | | |

Eine Zusammenfassung über die Verteilung
von Calcium mit Konzentrationsangaben und
die schematische Verteilung von Calcium
im Plasma finden wir in Tabelle 10.

Das Serumcalcium liegt nahe bei 2.5 mM/l
(6, Walser, 1961).

Tab.: 11 Dissoziation des Calcium-Protein-Komplexes



$$\frac{[\text{Ca}^{++}] [\text{Protein}]}{[\text{Ca-Protein}]} = K = 10^{-2.2} \quad (\text{pH} = 7,4)$$

Knapp die Hälfte des Calciums ist chelatartig an die Serumproteine gebunden, befindet sich aber in einem labilen Gleichgewicht mit den freien Calciumionen, was durch folgende Gleichung ausgedrückt wird:



$$\frac{(\text{Ca}^{++}) (\text{Protein}^{--})}{(\text{Ca - Protein})} = K = 10^{-2,2} \quad (\text{pH}=7.4)$$

Die Komplexbildung zwischen Calciumionen und Proteinionen ist pH - abhängig. Bei steigendem pH wird die Komplexbildung, bei fallendem pH die Dissoziation begünstigt.

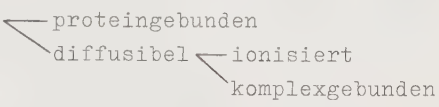
Für die biologische Aktivität ist allein das freie Calciumion verantwortlich (s.u.), dessen Konzentration im Plasma durch verschiedene homöostatische Mechanismen bei 1.2 mM/l eingeregelt wird. Dagegen ist die analytisch meist bestimmte Konzentration des Gesamtcalciums auch vom Proteingehalt des Plasmas abhängig und unterliegt deshalb größeren Schwankungen (2.25 - 2.75 mM/l).

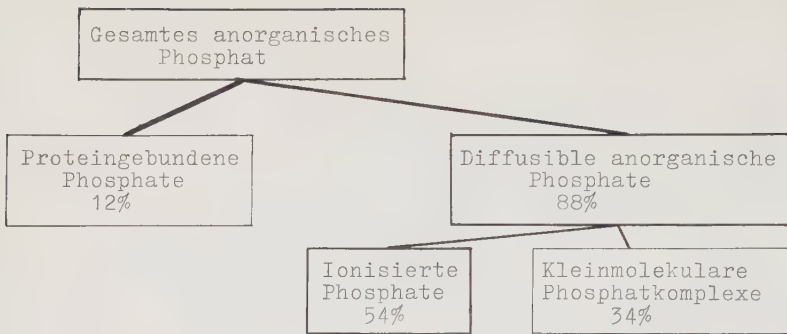
Tab.: 12

Phosphat im Körpergewebe

- Wasser- bzw. säurelösliches Phosphat
- Fettlösliches Phosphat
- Restphosphat

Im Körpergewebe liegt das Phosphat in mehreren Fraktionen vor :

1. Als wasser- bzw. säurelösliches und komplexgebundenes Phosphat (Wasserauszug)
 - a. anorganisches Phosphat 
 - proteingebunden
 - diffusibel
 - ionisiert
 - komplexgebunden
 - b. Kohlehydratester und phosphathaltige Coenzyme
2. Als Lipidphosphate (Phosphatide; Auszug mit Fettlösungsmittel)
3. Restphosphat (Proteine und Nucleinsäuren; in den Proteinen meist an Serin gebunden)



- | | |
|--|-----|
| 1. Proteingebundenes Phosphat | 12% |
| 2. Diffusibles anorganisches Phosphat | 88% |
| a. Ionisierte Phosphate | |
| HPO_4 , H_2PO_4 | 54% |
| b. Kleinmolekulare Phosphatkomplexe | |
| Na, K, Mg - HPO_4 | 34% |

Tab.: 13 Die Fraktionen von Phosphat im menschlichen Plasma (6, WALSER, 1961) und die schematische Darstellung der Verteilung von anorganischem Phosphat im Plasma (8, S. 25)

Das anorganische Phosphat liegt im Plasma in folgenden Formen vor:

1. Als eiweißgebundenes Phosphat	12 %	} Diffusibles Phosphat
2. Als ionisiertes Ion	54 %	
3. Als kleinmolekulare Phosphatkomplexe	34 %	

Eine Zusammenfassung über die Verteilung von Phosphat mit Konzentrationsangaben und die schematische Phosphatverteilung zeigt Tabelle 13.

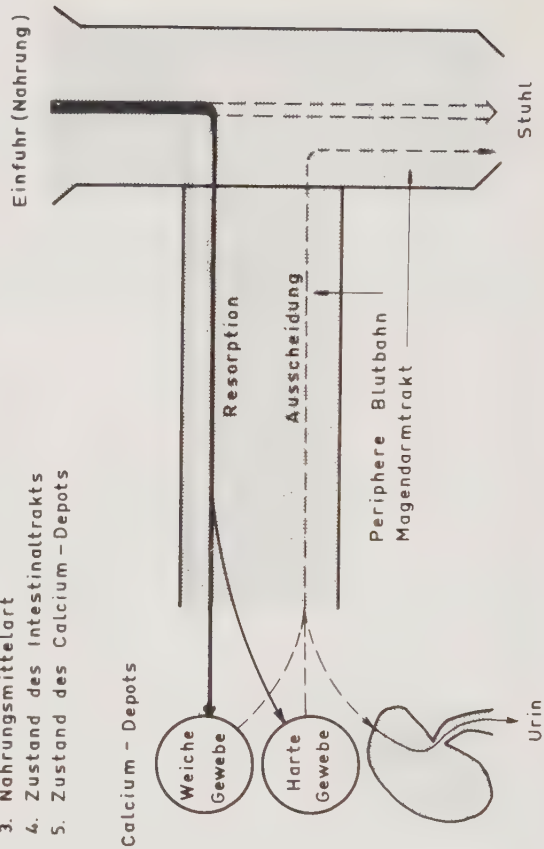
Fragen zu Punkt 2.1.

1. Wo und in welchen Mengen kommen Calcium und Phosphat im menschlichen Körper vor
2. In welcher Form befindet sich das Calcium im Plasma
3. Wie ändert sich die pH-Abhängigkeit bei der Komplexbildung zwischen Calcium und Protein
4. Welche der Formen des Calciums im Organismus ist wichtig für die biologische Aktivität
5. Wie liegt das Phosphat im Körpergewebe vor
6. Was versteht man unter Restphosphat
7. Wie liegt das anorganische Phosphat im Plasma vor

Beeinflussende Faktoren für den Calciumbedarf

(mit schematischer Darstellung)

1. Resorptionsquote
2. Lebensalter
3. Nahrungsmittelart
4. Zustand des Intestinaltrakts
5. Zustand des Calcium - Depots



2.2. Bedarf an Calcium und Phosphat

Die alimentäre Zufuhr von Calcium und Phosphat muß so groß sein, daß

1. insbesondere der Bedarf des Skeletts an Mineralstoffen gedeckt wird und
2. der ständige Verlust durch Ausscheidung kompensiert wird.

Naturgemäß ist für den wachsenden Organismus Punkt 1 besonders wichtig.

Da immer wieder, selbst in Industrieländern, Calciummangelzustände beobachtet werden, ist die Feststellung einer ausreichenden Calciumzufuhr ein Problem von großer praktischer Bedeutung. Die Ermittlung des Calciumbedarfs des Menschen wird jedoch dadurch erschwert, daß sich einerseits der Mensch mit Calciumzufuhren recht unterschiedlicher Höhe durch Veränderung der Resorptionsquote ins Gleichgewicht setzen kann, andererseits auch individuelle Faktoren (Lebensalter, Art und Qualität anderer Nahrungsmittel, insbesondere Eiweiß, Funktionsfähigkeit des Intestinaltrakts, Zustand der Calciumdepots) ihren Einfluß geltend machen. Aus Tierversuchen ist ferner bekannt, daß eine zu geringe Calciumzufuhr sich erst in der zweiten Generation durch Wachstumsbeschränkung und Skelettschäden bemerkbar machen kann (Lang, S. 388).

Tab.: 15 Empfehlung der Ca-Zufuhr

Minimum zur Aufrechterhaltung der Ca-Zufuhr	0.30 - 0.35 g/d
wünschenswerte Zufuhr	0.80 - 1.20 g/d
Kind	1.0 g/d
Erwachsener	1.2 g/d
[stillende Mutter]	2.0 g/d

In langfristigen Versuchen wurde beim erwachsenen Menschen festgestellt, daß eine Zufuhr von 0.3 - 0.35 g Calcium pro Tag noch eine ausgeglichene Bilanz ermöglicht. Eine Erhöhung der Calciumzufuhr auf 1 g/d führte jedoch zu einer kurzfristigen, deutlichen Calciumretention, was darauf hinweist, daß trotz ausgeglichener Bilanz bereits ein defizitärer Calciumhaushalt vorlag, d.h., daß der Organismus bereits auf die Calciumdepots zurückgegriffen hatte.

Die beginnende Inanspruchnahme der Calciumdepots, selbst der "chemischen Reserve" (s.u.) ist klinisch nicht feststellbar. Bei dem Umfang der Depots ist es daher möglich, trotz einer an sich zu geringen Calciumzufuhr für längere Zeit den normalen Calciumbestand der Körperflüssigkeiten und weichen Gewebe aufrecht zu erhalten und die Calciumbilanz auszugleichen.

Unter den genannten Umständen ist es sehr schwierig, begründete Aussagen über den echten "Minimalbedarf" für Calcium zu machen. Die ernährungswissenschaftlichen Gremien geben deshalb Empfehlungen für die wünschenswerte Calciumzufuhr an, die für den Erwachsenen zwischen 0.8 - 1.2 g/d liegen (die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt 1 g/d). Der wachsende Organismus benötigt eine auf das Körpergewicht bezogene höhere Calciumzufuhr, ebenso die Frau während der Stillperiode. Für Kinder werden deshalb 1 g, für Jugendliche 1.2g und für stillende Mütter 2 g/d empfohlen (Food and Nutrition board USA).

Tab.: 16 Calciumzufuhr

Gering

Hypocalcämie

Unterentwicklung des Skeletts

Hoch

Verkalkung weicher Gewebe

Eine chronische, zu geringe Calciumzufuhr führt zur Unterentwicklung des Skeletts und zu einer verminderten Fähigkeit, die extracelluläre Calciumkonzentration konstant zu halten, so daß es leicht zu einer Hypocalcämie kommen kann (s.u.).

Andererseits haben langfristige, zu hohe Calciumzufuhren ebenfalls negative Effekte. Im Tierversuch, aber auch beim Menschen, die über sehr lange Zeit sehr viel Milch zu sich nehmen (über 2 - 3 l täglich!), kommt es zur Verkalkung in den weichen Geweben ("Milchtrinker - Syndrom").

Tab.: 17 Ausgeglichenes Verhältnis der Zufuhren
von Calcium und Phosphat



Da Phosphat in den Nahrungsmitteln in ausreichender Menge vorkommt, ist die Frage nach dem Phosphatbedarf von geringer praktischer Bedeutung. Wichtiger erscheint ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Phosphat- und Calciumzufuhr, da es bei extremen Calciumphosphatquotienten zur gegenseitigen Resorptionsbehinderung kommen kann. Die Empfehlungen lauten dahin, daß die Phosphatzufuhr (als P angegeben) das ein- bis anderthalbfache der Calciumzufuhr betragen soll.

Nahrungsmittel	Ca (mg)	P (P)
Käse (Emmentaler)	1200	850
Kuhmilch	130	90
Frauenmilch	30	15
Speisequark	70	190
Hühnerei	55	215
Gemüse	20 - 100	30 - 430
Fleisch	10	150 - 250
Getreideerzeugnisse	20 - 60	--

Tab.: 18 Calcium - und Phosphatgehalt einiger Nahrungsmittel

Die wichtigste Calciumquelle für die menschliche Ernährung ist die Milch und ihre Produkte. In Ländern, in denen die Milch als Nahrungsmittel eine geringe Rolle spielt (Orient, Südafrika, Japan), liegt die Calciumzufuhr deutlich unter den empfohlenen Werten. In Tabelle 18 sind einige abgerundete Daten über den Calcium- und Phosphatgehalt einiger Nahrungsmittel zusammengefaßt. Wie man sieht, liegt der Phosphatgehalt zumeist über dem Calciumgehalt. Eine Angabe des Phosphatgehaltes von Getreideerzeugnissen ist wegen des hohen Phytinhaltes der Cerealien ohne praktischen Nutzen.

Fragen zu Punkt 2.2.

1. Wie groß muss die Zufuhr von Calcium und Phosphat sein (keine Wertangaben)
2. Wodurch wird die Ermittlung des echten Calciumbedarfs beim Menschen erschwert
3. Welche tägliche Calciumzufuhr sichert in der Regel eine ausgeglichene Calciumbilanz; bei welchen Personen ist eine höhere Calciumzufuhr erforderlich
4. Welche Nahrungsmittel zeichnen sich durch einen hohen Calciumgehalt aus
5. Wann kann man röntgenologisch eine negative Calciumbilanz feststellen
6. Was versteht man unter dem Milchtrinkersyndrom

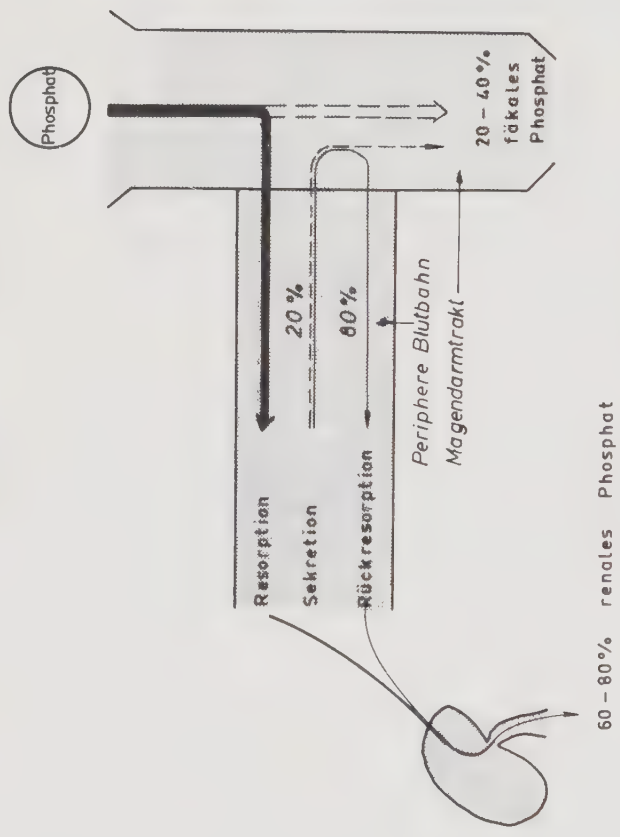
2.3. Resorption von Calcium und Phosphat

Die Calciumresorption, ein aktiver, Sauerstoff bedürftiger Prozeß, findet im Dünndarm statt. Bei Untersuchungen mit dem Isotop Ca 45 hat man gefunden, daß die aktivste Resorption im Duodenum, die mengenmäßig größte jedoch im langen Ileum stattfindet. Der Calciumtransport durch die Darmwand erfolgt durch einen spezifischen Mechanismus, der dem Calciumbedarf angepaßt ist.

Die Wirkung des Vit D besteht wahrscheinlich darin, daß es die Synthese eines spezifischen Transporteiweißes induziert. Außerdem findet im Dünndarm noch eine erhebliche Calciumsekretion statt (0.5 - 1.0 g/d), von der die größte Menge jedoch rückresorbiert wird. Das nicht wieder resorbierte endogene Calcium macht etwa 15 % des fekalen aus.

Der biologische Wirkungsgrad der normalen Calciumresorption dürfte etwa bei 20 - 25 % liegen. Die Ausnutzung des Calciums ist aus löslichen Calciumsalzen (Cl^- , Lactat, Tartrat, Gluconat) praktisch gleich groß wie aus schwerlöslichen (CO_3^{--} , PO_4^{--}) mit Ausnahme von Oxalat und Phytat (s.u., 6, S. 135).

Bild: 20 Resorption und Ausscheidung von Phosphat



Die Phosphatresorption geschieht wie die des Calciums im Dünndarm. Da der überwiegende Anteil in organischen Verbindungen vorliegt, müssen diese vor der Resorption hydrolytisch aufgespalten werden. Dies geschieht z.T. bereits im Magen oder durch die Darmphosphatasen. Resorbiert wird nur das abgespaltene, anorganische Phosphat. Der biologische Wirkungsgrad dürfte wesentlich höher liegen als bei Calcium, wie auch aus den Ausscheidungsquoten aus Darm und Niere hervorgeht.

Fragen zu Punkt 2.3.

1. Wie und wo findet die Calciumresorption im menschlichen Körper statt
2. Aus welchem Grund liegt der biologische Wirkungsgrad der normalen Calciumresorption nur bei etwa 25%
3. Wie unterscheidet sich die Phosphatre-sorption von der des Calciums

Tab.: 21

Beeinflussung der Calciumresorption

positiv

Vitamin D
 Eiweiß
 Aminosäuren
 Komplexbildner
 Lactose

negativ

Oxalat
 Phytinreiche Kost (Cerealien)
 Hohe Phosphatzufuhr
 Gallengangikterus
 Hohe Fettzufuhr

2.3.1. Beeinflussung der Resorption durch verschiedene Faktoren

Auf den Umfang der Calciumresorption wirken eine große Anzahl anderer Nahrungsbestandteile und Faktoren ein. Oxalat, als charakteristischer Bestandteil vieler Nahrungsmittel wie Tee, Brot, Kartoffel und Spinat, ergibt eine deutliche negative Calciumbilanz, die durch Gaben von Vit D und erhöhte Calciumzufuhr nur mäßig gemildert werden kann. Eine ebenfalls deutliche Verschlechterung der Calciumresorption finden wir bei Aufnahme von phytinreichen Nahrungsmitteln.

Phytinsäure, ein cyclischer Inosit - Phosphorsäureester, kommt hauptsächlich in den Schalenanteilen von Cerealien (z.B. Vollkornbrot) vor und bildet mit Calcium schwerlösliche Salze, die nicht resorbiert werden können. Der Phytineffekt ist jedoch zeitlich begrenzt und verschwindet nach etwa drei Wochen. Eine gleichzeitige, sehr hohe Phosphatzufuhr erschwert die Calciumresorption (Niederschlag von Calciumphosphat); derartig ungünstige Calciumphosphatverhältnisse kommen beim Menschen praktisch nicht vor.

Die Calciumausnutzung wird weiterhin negativ beeinflusst beim Verschluß der Gallengänge (Verhinderung der Fettverdauung) oder bei zu hohen Fettzufuhren durch Bildung schwerlöslicher Calciumseifen; dies spielt normalerweise keine Rolle, da die menschliche Nahrung nicht so fettreich ist.

Eiweiß bzw. Aminosäuren wirken fördernd auf den Calciumhaushalt, was man auf die Vergrößerung der Löslichkeit des Calciums im Magendarmtrakt infolge Komplexbildung zurückführt. Die einzelnen Aminosäuren zeigen hier verschiedene Wirkung. Lysin hat von allen Aminosäuren den größten Effekt auf die Calciumresorption.

Weitaus größere Bedeutung erlangen die bei der Caseinverdauung entstehenden enzymresistenten Phosphatpeptide, welche leicht lösliche Calciumsalze bilden. Sie sind auch der Grund dafür, daß die Ausnutzung von Milch und ihren Produkten besser ist als aus pflanzlichem Material. Resorptionsverbessernd wirken auch Citrat und Tartrat als Chelatbildner.

Auch der Lactose wird ein resorptionsverbessernder Effekt zugeschrieben, dessen Mechanismus nicht bekannt ist. Möglicherweise handelt es sich auch hier um eine Komplexbildung. Es ist bisher noch nicht sicher geklärt, ob dieser Effekt beim Menschen eine große Rolle spielt.

Tab.: 22 Beeinflussung der Phosphatresorption

Positiv

Negativ

Hoher Ca - Gehalt

Bildung von schwerlöslichen
Phosphaten durch Metallionen

Phytinphosphat

Auf die Phosphatbilanz wirkt sich ein hoher Calciumüberschuß negativ aus, da er zur Bildung unlöslichen Calciumphosphats führt. Den gleichen Effekt zeigen andere mehrwertige Ionen, die ebenfalls unlösliche Phosphate bilden. Phytinphosphat wird sehr schlecht ausgenutzt, und zwar nur der Teil, der vorher hydrolytisch gespalten wurde.

Fragen zu Punkt 2.3.1.

1. Nenne einige Faktoren, die in den Mechanismus der Calciumresorption eingreifen
2. Welche Folgen haben eine sehr unterschiedliche Calcium- und Phosphatzufuhr
 - a. Calciumüberschuß
 - b. Phosphatüberschuß

Tab.: 23 Funktionen des Calciums
im Körper

Neuromuskuläre Erregbarkeit

Muskelkontraktion

Membranpermeabilität

Mitochondrien

Blutgerinnung

2.4. Funktion im Körper (Wechselwirkung, biologische Wirksamkeit)

Aus allen Untersuchungen über die physiologische Rolle des Calciums geht hervor, daß nur das freie Calciumion biologisch aktiv ist.

Calcium ist ein unentbehrlicher Faktor bei der Nerv- und Muskelfunktion. Es vermindert auf der einen Seite die Membranpermeabilität und dämpft damit die Erregbarkeit, andererseits hat es die Funktion eines Vermittlers zwischen Erregung und Kontraktion: Der komplizierte Prozeß der Kontraktion wird dadurch in Gang gesetzt, daß Calcium in das Innere der Muskelfaser eintritt und dort die Actomycin - ATPase aktiviert. Umgekehrt wird bei der Erschlaffung die intrazelluläre Calciumkonzentration vermindert.

Die Tätigkeit der Mitochondrien (Zellatmung) ist mit einem aktiven Calciumtransport durch die Mitochondrienmembran verbunden. Die Zusammenhänge mit den in den Mitochondrien ablaufenden Prozessen sind noch nicht eindeutig aufgeklärt.

Calcium aktiviert verschiedene Schritte der Blutgerinnung (und der Milchgerinnung). Die Entfernung der Calciumionen aus dem Blut (der Milch) durch Fällung oder Komplexbildung macht daher eine Gerinnung unmöglich.

Tab.: 24 Wirkung von Calcium und Magnesium
auf die neuromuskuläre Erregbarkeit

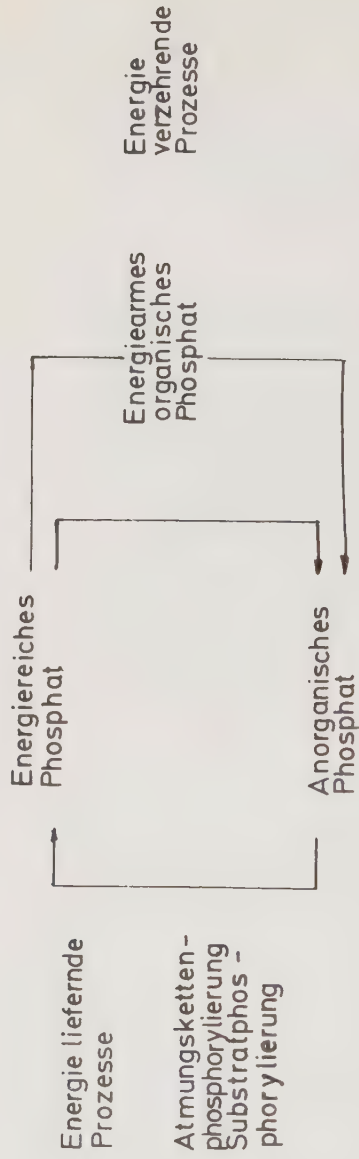
Ion	Konzentrations- änderung	Erregbarkeit
Ca^{++}	↓	↑
Ca^{++}	↑	↓
Mg^{++}	↓	↑
Mg^{++}	↑	↓

Beim Absinken der Calciumionenkonzentration kommt es zur Erhöhung der neuromuskulären Erregbarkeit (hypocalcämische Tetanie). Eine erhöhte Calciumionenkonzentration verändert zwar die Erregbarkeit nicht, dennoch registrieren wir eine Senkung wegen der meist gleichzeitigen Erhöhung der Magnesiumionenkonzentration. Diesen Synergismus und Antagonismus von Magnesium- und Calciumionen beschreibt Tabelle 24.

Das Erscheinungsbild der bei Magnesiummangel veränderten Erregbarkeit ist ebenfalls eine Tetanie, deren Verlauf jedoch schwerer ist als bei der hypocalcämischen. Eine Erhöhung der Magnesiumionenkonzentration bewirkt eine Senkung der Erregbarkeit. Dieser Effekt kann zur Magnesiumnarkose Verwendung finden. Außerdem wirken Magnesiumionen (Mg^{++}) aktivierend auf viele Fermente, während Calciumionen geringe oder sogar hemmende Wirkung bei den gleichen Fermenten zeigen (Ausnahme ATPase im Muskel, welche durch Calciumionen aktiviert wird).

Bild : 25

Der organische Phosphatkreislauf



Vom Stoffwechsel der anorganischen Phosphate (Mineralstoffwechsel) abgesehen, sind die Aufgaben der Phosphorsäure im Zellstoffwechsel so vielfältig, daß im Rahmen dieser Arbeit eine nur oberflächliche Schilderung gegeben werden kann.

Die Hauptrolle bilden hierbei die energieliefernden und die energieverzehrenden Prozesse (s. Kreislauf in Bild 25):

Das anorganische Phosphat wird durch die oxydative Phosphorylierung (Atmungskettenphosphorylierung) und die Substratkettenphosphorylierung in energiereiche Phosphate umgewandelt. Durch Transphosphorylierungen auf andere Substanzen können diese aktiviert werden, so daß sie in den Stoffwechsel eingehen können. Das primäre energiereiche Phosphat ist das ATP; es ist die unmittelbare Energiequelle für alle Zelleistungen. Das energiearme organische Phosphat und das anorganische werden wieder in den Kreislauf eingeschleust.

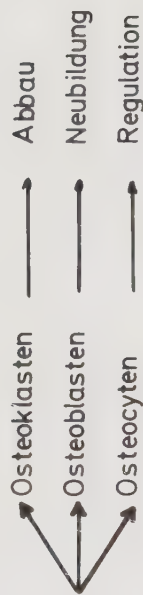
Fragen zu Punkt 2.4.

1. Nenne einige Funktionen des Calciumions im Körper
2. Was versteht man unter einer Tetanie
3. Nenne die "Mutter" der energiereichen Phosphate im organischen Stoffwechselkreislauf

Tab.: 26

Zusammensetzung des Knochens

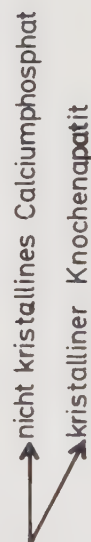
Knochenzellen



Organische Matrix



Anorganische Salze



Wasser

2.4.1. Aufbau des Knochens

Zur Aufrechterhaltung der hochgradigen Konstanz des Calciumspiegels spielt neben vielen anderen Faktoren (s. Regulierungsmechanismen) das Knochensystem als Ort der Mobilisierung und Speicherung des Calciums sowie als Wirkungsort der Hormonregulation eine wesentliche Rolle. Das Gewicht des Skeletts beträgt 16 % des Körpergewichts. Die hauptsächlichsten Bestandteile des Knochens sind:

1. Knochenzellen
2. Organische Matrix
3. Anorganische Salze
4. Wasser

Etwa die Hälfte des Knochens besteht aus anorganischem Material, der Rest teilt sich auf in Wasser und Matrix:

Knochen	{	25 % Matrix
	{	25 % Wasser
	{	50 % Anorganische Salze

Der Wassergehalt des Organismus nimmt generell mit dem Alter ab; entsprechend enthält der Knochen des Kindes mehr, der des alten Menschen weniger Wasser.

Die wichtigsten Knochenzellen sind die Osteocyten, die Osteoblasten und die Osteoklasten. Die differenzierte Struktur und Wirkungsweise der Knochenzellen sind verbunden mit ihrer spezifischen Funktion: Osteoblasten bewirken die Neubildung, Osteocyten garantieren die Erhaltung und die Osteoklasten sind verantwortlich für die Resorption des Knochens (8, BAUER und Mitarbeiter, 1961).

Osteocyten regulieren die Bildungsmechanismen von Kollagen, Proteoglykanen und Glykoproteinen genauso wie die Bildung des Knochengewebes (8, BAUD, 1966). Die Osteoklasten produzieren organische Säuren, die für die Löslichkeit der Knochenminerale verantwortlich sind und saure Enzyme, welche die organische Matrix umwandeln.

Die organische Knochensubstanz besteht vorwiegend aus zwei Komponenten:

1. Kollagen
2. Grundsubstanz

Das Kollagen besteht aus Tropokollagenmolekülen (MG 300000) (8, BORNSTEIN und PIETZ, 1964), von denen jedes aus drei Alphaketten (MG 100000) besteht. Die Synthese dieser Polypeptide findet in den Mikrosomen der Osteocyten und Osteoblasten statt. Die Grundsubstanz, in welche die Zellen und das Kollagen eingebettet sind, besteht aus Proteoglykanen und Glykoproteinen (8, BARRET, 1968).

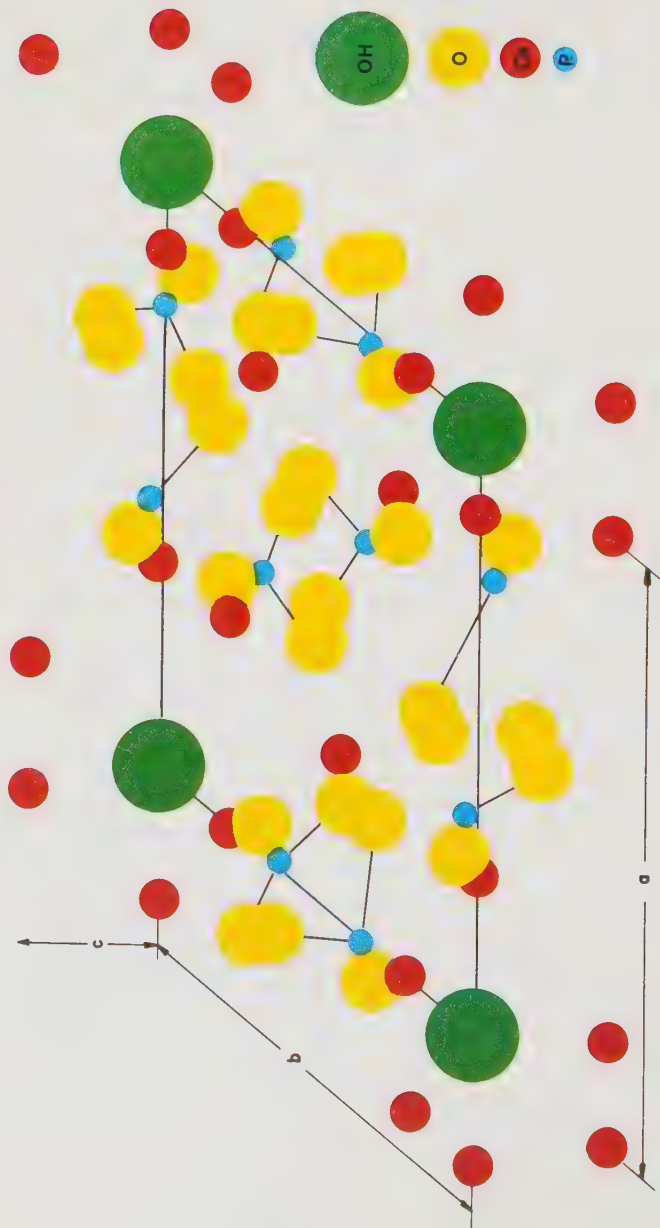
Grundsubstanz 

- Glykoproteine
- Proteoglykane, Galaktosaminoglykane, Glukosaminoglykane, Hexosamine, Hexosen und Pentosen

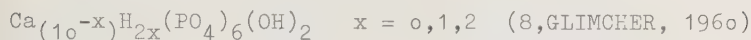
Die Synthese der Grundsubstanz erfolgt in den Osteocyten und Osteoblasten (8, BARRET, 1968). Der anorganische Anteil des Knochens besteht in der Hauptsache aus zwei Phasen:

1. Amorphes oder nicht kristallines Calciumphosphat
 2. Kristalliner Knochenapatit
- (8, TERMINE und POSNER, 1966, 1967)

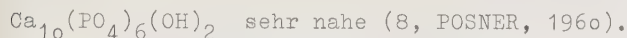
Bild: 27 Die Kristallstruktur von Hydroxylapatit (8. Posner, 1960)



Das amorphe Calciumphosphat liegt als kleine metastabile Partikel vor. Der kristalline Knochenapatit hat die Summenformel:



Sein Kristallgitter kommt dem des Hydroxylapatits



Beide Formen repräsentieren ein dreidimensionales Kristallsystem (Bild 27).

Der Knochenapatit besitzt in seinem Kristallgitter einige Fehlstellen, welche -ohne die generelle Symmetrie des Kristalls sowie des Minerals zu verändern- ersetzt werden können durch Strontium, Barium, Blei, Magnesium, Natrium und Kalium, Fluorid oder Chlorid (8, POSNER, 1960).

Kristalle und Matrix können jedoch auch toxische (Blei, Beryllium) und radioaktive Metalle (Barium, Strontium, Cer und die Transurane) einlagern und für längere Zeit im Körper festhalten. Diese Tatsache wirft besondere Probleme überall dort auf, wo der Mensch mit solchen Stoffen in Kontakt kommen kann, denn hier werden radioaktive Spaltprodukte z.T. mit langen Halbwertszeiten in der Nähe des strahlungsempfindlichen Knochenmarks fixiert (6, S. 123).

Citrate und Karbonate sind keine generellen Bestandteile des Knochenapatits, obwohl sie oft an der Kristalloberfläche adsorbiert werden. Kürzlich fanden PELEGRINO und BILTZ (1968), daß Calciumkarbonat mit der Formel $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{CaCO}_3$

als Komponente des Apatits auftreten kann, ein Überschuß jedoch nur in separater Phase als CaCO_3 vorliegt.

Das amorphe Calciumphosphat und der kristalline Apatit sind stark hydratisiert. Durch diese Hydratationshülle steht der Apatit mit der extrazellulären Flüssigkeit im Gleichgewicht, die die Hauptionenquelle für die Calcifikation ist.

Tab.: 28 Schrittweiser Aufbau des Knochens

1. Bildung organischer Grundsubstanz
2. Bildung des Kollagens
3. Anwesenheit von Calciumionen und anorganischem Phosphat
4. Bildung der endgültigen Kristallite

Über den Mechanismus der eigentlichen Kristallisation sind wir nicht genau informiert. Bei der Unsicherheit der lokalen Verhältnisse (Citrat-anwesenheit, dauernder Anfall und Verbrauch von Phosphat) ist es schwer, ein echtes, für dieses Medium geltende Löslichkeitsprodukt von sekundärem oder tertiärem Phosphat anzugeben. Ein brauchbares Löslichkeitsprodukt zur Beurteilung der Knochen-mineralisation beschreibt SCYMENDERA (8, S. 11):

$$(\text{Ca}^{++}) \cdot (\text{PO}_4^{---}) = 1,3 \text{ (mM)}^2$$

(Phosphat = gesamtes anorganisches Phosphat)

Das Ionenprodukt, welches in vitro zur Bildung der ersten Kristallisationskeime erforderlich ist, beträgt ca. 4 (mM)^2 , durch Zugabe von nativem Kollagen nähert es sich jedoch dem Wert 1 (8, FLEISCH und NEUMANN, 1961).

Demnach ist die Ausfällung der Kristalle und die Mineralisation des Knochens von der Anwesenheit des Kollagens abhängig (8, GLIMCHER, 1960).

Es ergeben sich folgende Stationen der Knochenbildung (7, S. 708):

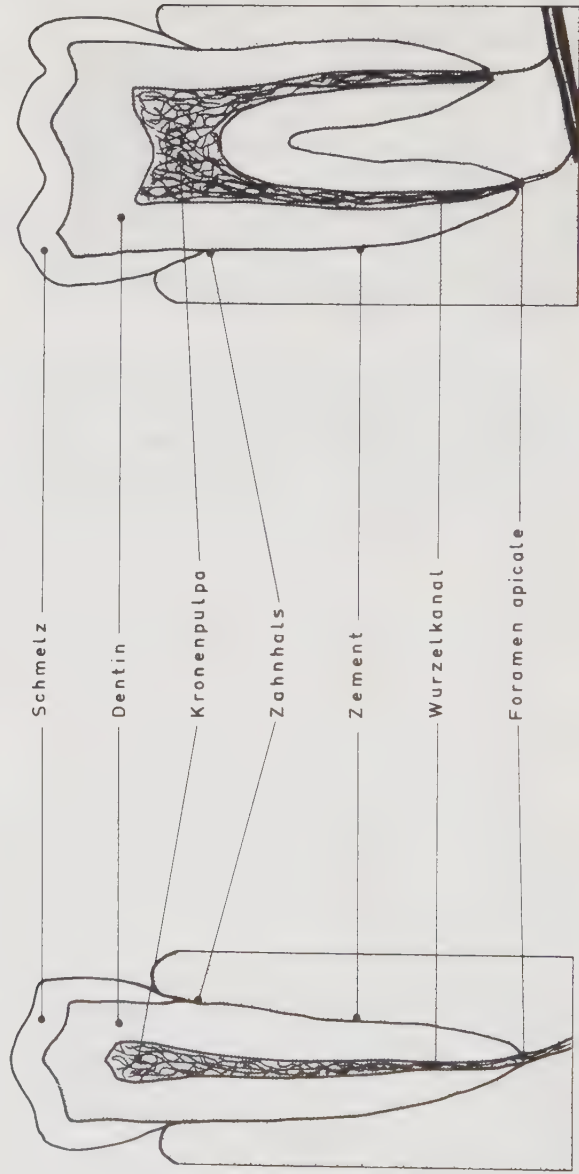
1. Bildung organischer Grundsubstanz
2. Bildung des Kollagens
3. Anwesenheit von Calciumionen und anorganischem Phosphat
4. Bildung der endgültigen Kristallite

Auch beim erwachsenen Menschen durchläuft der Knochen dauernde Phasen des Auf- und Abbaus (lebende Substanz).

Fragen zu Punkt 2.4.1.

1. Wie ist die Zusammensetzung des Knochens und wie hoch ist der Skelettanteil am gesamten Körpergewicht
2. Nenne die drei Typen der Knochenzellen und ihre Aufgaben
3. Was sind die Hauptbestandteile der organischen Knochenmatrix
4. Welches sind die wichtigsten Ionen im anorganischen Anteil des Knochens
5. Welche Probleme entstehen durch die Einlagerung von radioaktiven Substanzen in den Knochen
6. Wie stellt man sich das Gleichgewicht zwischen amorphem Calciumphosphat bezüglich dem kristallinen Apatit einerseits und der extrazellulären Flüssigkeit andererseits vor
7. Was kann man über den Mechanismus der Kristallisation sagen

Bild: 29 Frontzahn und oberer Molar im Längsschnitt



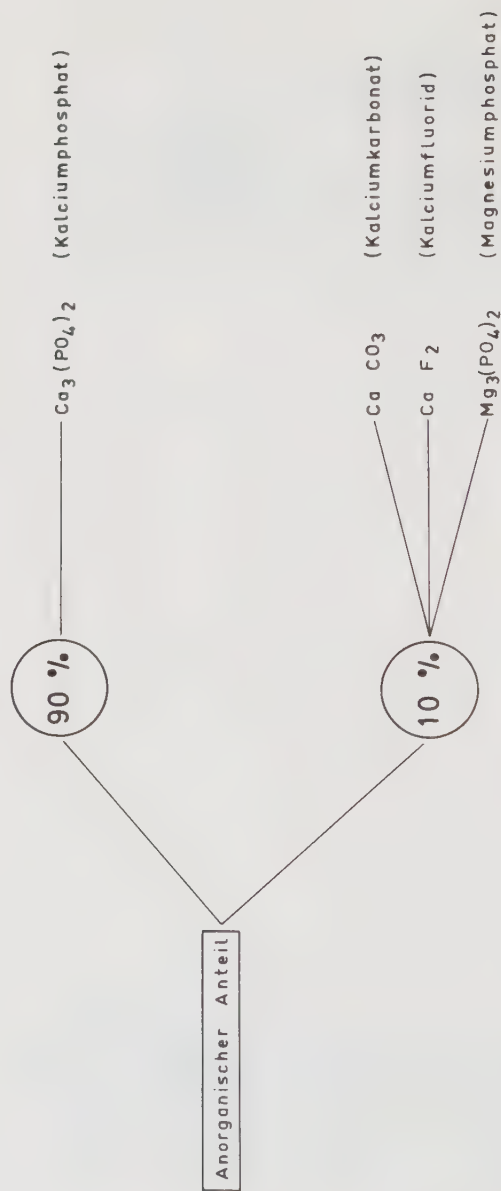
2.4.2. Aufbau des Zahnes

Der Zahn besteht aus zwei Arten von Geweben:

1. Weichgewebe
2. Hartgewebe

Das Hartgewebe teilt sich auf in Dentin (Zahnbein), Schmelz und Zement. Diese Zahnhartsubstanzen setzen sich wiederum aus anorganischem und organischem Material zusammen. Der Zement ist in seinem Aufbau mit dem Knochen vergleichbar.

**Bild: 30 Zusammensetzung des anorganischen Anteils
der Zahnhartsubstanzen**



Der anorganische Anteil setzt sich zu 90 %
aus $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ zusammen;

die restlichen 10 % bestehen aus

CaCO_3 , CaF_2 und $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$.

Tab.: 31 Bestandteile der Zahnhartsubstanzen (%)

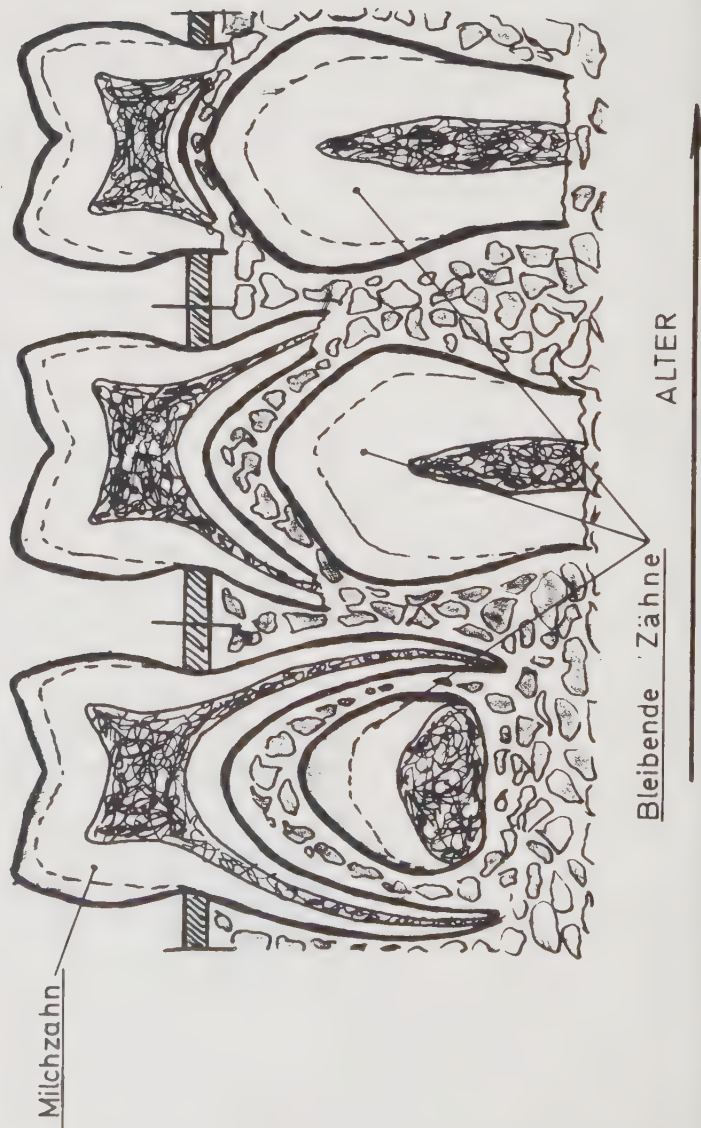
Bestandteil	Schmelz	Dentin	Zement (Knochen)	Zahnstein
Wasser	2.0	13.0	32.0	70
Organ. Subst.	2.0	18.0	22.0	15.0
Anorgan. Substanz	96.0	69.0	46.0	78.0

Die Bestandteile der Zahnhartgewebe und des Zahnsteins können wir grob in folgende Tabelle einordnen (7, S. 710):

Bestandteile der Zahnhartgewebe und des Zahnsteins

Bestandteil	Schmelz	Dentin	Zement (Knochen)	Zahnstein
Wasser	2	13	32	7 %
Organ. Subst.	2	18	22	15 %
Anorg. Subst.	96	69	46	78 %

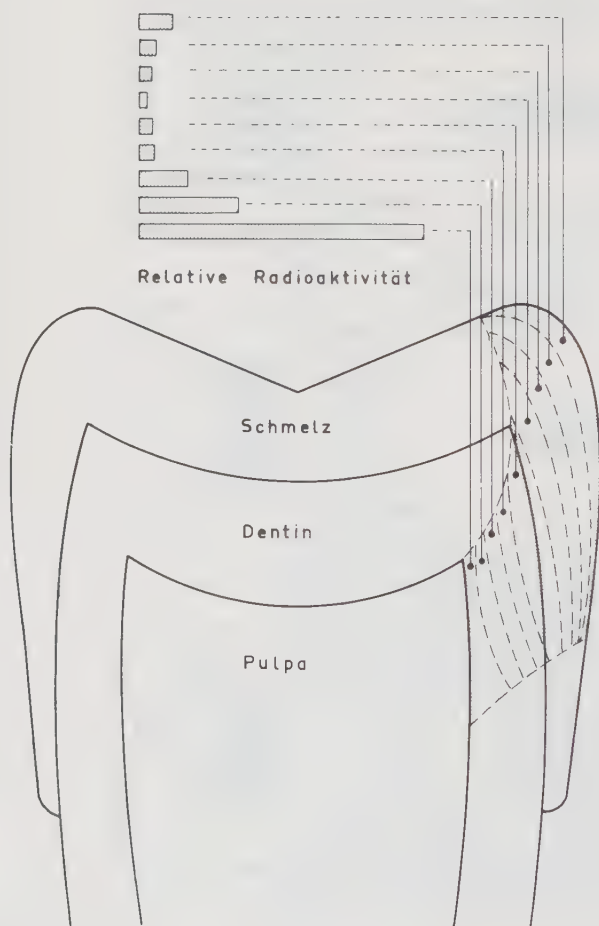
Bild 32 Schematische Darstellung der Mineralisationsstadien



Das Wachstum des Zahnes verläuft weitgehend analog dem des Knochens, jedoch muß die Bildung der organischen Grundsubstanz vor der Mineralisierung bereits abgeschlossen sein, ein Vorgang, welcher bei der Osteogenese gleichzeitig abläuft.

Der Mineralisierungsprozeß erfolgt durch die Odontoblasten, während der Zahnschmelz durch spezielle Zellen, die Ameloblasten, gebildet werden; sie atrophieren bereits vor dem Durchbruch. Die Zahnkrone ist zu diesem Zeitpunkt bereits völlig ausmineralisiert. Nur der untere Teil der Wurzel wird nach dem Durchbruch ausgebildet (s. Bild 32).

Bild: 33 Relative Radioaktivität in
Zähnen von Rhesusaffen nach
i.v. Injektionen von radioaktivem
Phosphat (5, S. 677)

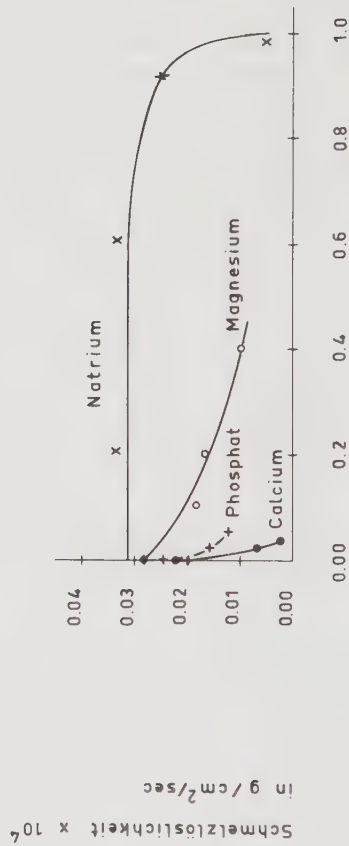


Voll entwickelte Zähne weisen wie der Knochen Austauschprozesse auf. Für den Phosphataustausch beim Zahn wurde bei Rhesusaffen nach i.v. Injektion von radioaktivem Phosphat folgendes Ergebnis gefunden:

Die Radioaktivität nimmt von der Pulpa aus gesehen steil ab; sie hat an der Schmelz-Dentin-Grenze ihr Minimum. Im pulpenfernen Hartgewebe (Schmelz) nimmt sie langsam wieder zu, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen. Die Austauschprozesse von der Pulpa her (Blutbahn) sind demnach relativ höher als im pulpenfernen Hartgewebe (Speichel).

Bild: 34 Einfluß von Ionen auf die Löslichkeit des Zahnschmelzes in 0.1m Lactatpuffer, pH 4.5 bei 37° Celsius

(Gray, J. A.: J. dent. Res. 41, 633, 1962)

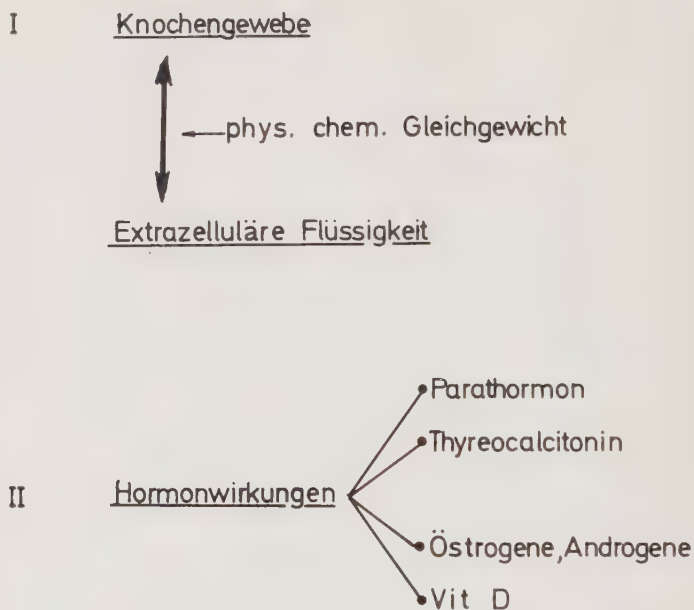


Ionenkonzentration in M.

Neben dem raschen Austausch an der Kristalloberfläche finden wir eine langsamer ablaufende Rekristallisation. Weiterhin weisen Phosphate eine erhebliche kariostatische Wirkung auf (s. Pathophysiologie). Beim Menschen besteht eine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Phosphatgehalt des Speichels und der Karieshäufigkeit, und zwar in dem Sinne, daß mit steigender Phosphatkonzentration der Kariesbefall abnimmt.

Abb. 34 zeigt die Einwirkung von Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumionen auf die Löslichkeit des Schmelzes in einem Laktatpuffer. Man sieht, daß die Löslichkeit durch Calcium und Phosphat stark absinkt. Vermutlich hängt diese Schutzwirkung mit der Repräzipitierung von Hydroxylapatit an der Schmelzoberfläche zusammen.

Tab.: 35 Regulation des Calcium- und Phosphatspiegels



2.5. Regulation des Calcium- und Phosphat- spiegels

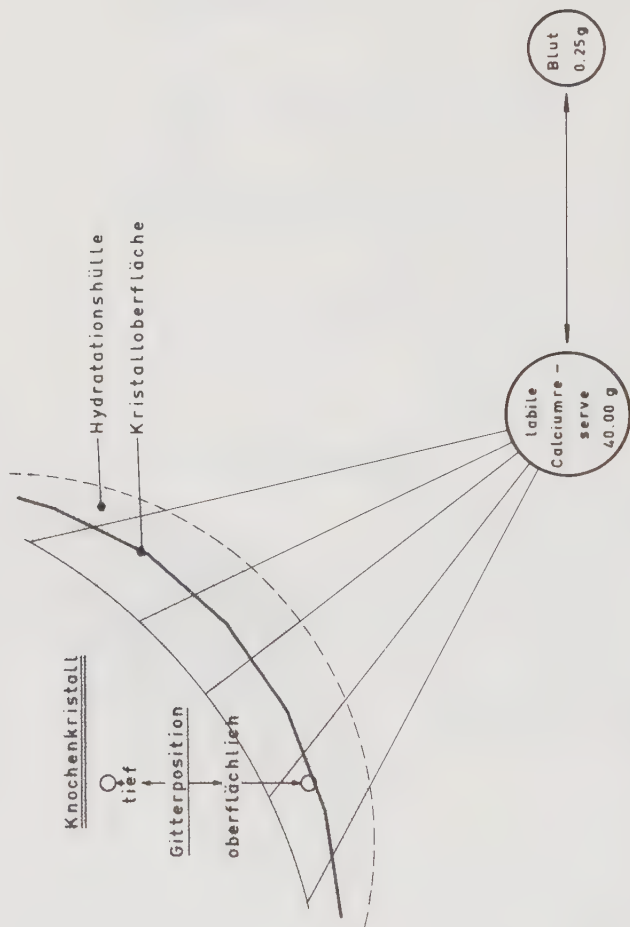
Da die Mineralstoffe wie alle biologischen Substrate einem ständigen Umsatz unterworfen sind, gehört die kontrollierte Aufnahme und Abgabe zu den lebenswichtigen biologischen Funktionen.

Weil nur das freie Calciumion die wirksame Form des Calciums darstellt (s.o.), ist die Calciumregulation auf die Konstanthaltung der Konzentration der Calciumionen und nicht auf die des Gesamtcalciums ausgerichtet. Folgende Faktoren sind dabei wirksam:

1. Das physiologisch - chemische Gleichgewicht -
Knochengewebe/extrazelluläre Flüssigkeit
2. Hormonwirkungen
 - a. Parathormon
 - b. Thyreocalcitonin
 - c. Östrogene - Androgene
 - d. Vitamin D

Die genannten Faktoren stellen ein fein abgestimmtes Regelsystem dar, durch das eine hochgradige Konstanz des Calciumspiegels in der extrazellulären Flüssigkeit unter normalen Bedingungen und bei verschiedenartigen Belastungen aufrecht erhalten wird.

= labile Calciumreserve



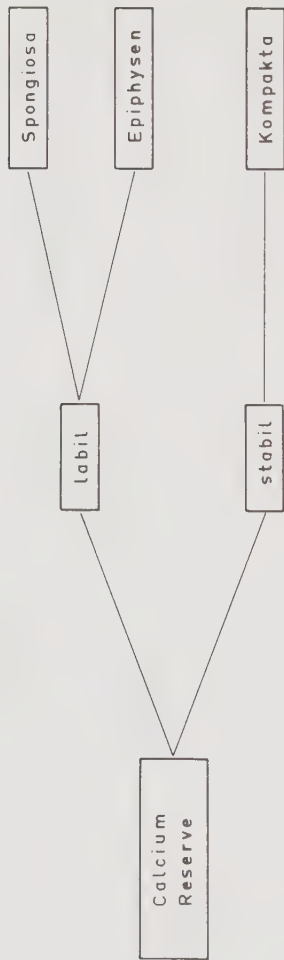
Das Skelett wird als Calcium- und Phosphatreserve des Organismus benutzt. Generell sind verschiedene Positionen am Knochenkristall möglich:

1. In der Hydratationshülle
2. Adsorbiert an der Kristalloberfläche
3. In oberflächlicher Position des Gitters
4. Stabil im Innern des Kristallgitters

Das rasch greifbare und ohne Schaden zur Verfügung stehende Calcium, die labile Calciumreserve (an der Oberfläche des Kristalls gebunden), beträgt etwa 40 g.

Vergleicht man die disponible Calciummenge mit den etwa 0.25 g im Blut kreisenden Calcium, so wird verständlich, wie ergiebig das Skelett als Faktor der Bluthomöostase in Bezug auf Calcium alleine über diese labile Calciumreserve des Knochengerüstes ist.

Aufteilung der Calciumreserven
innerhalb des Knochens

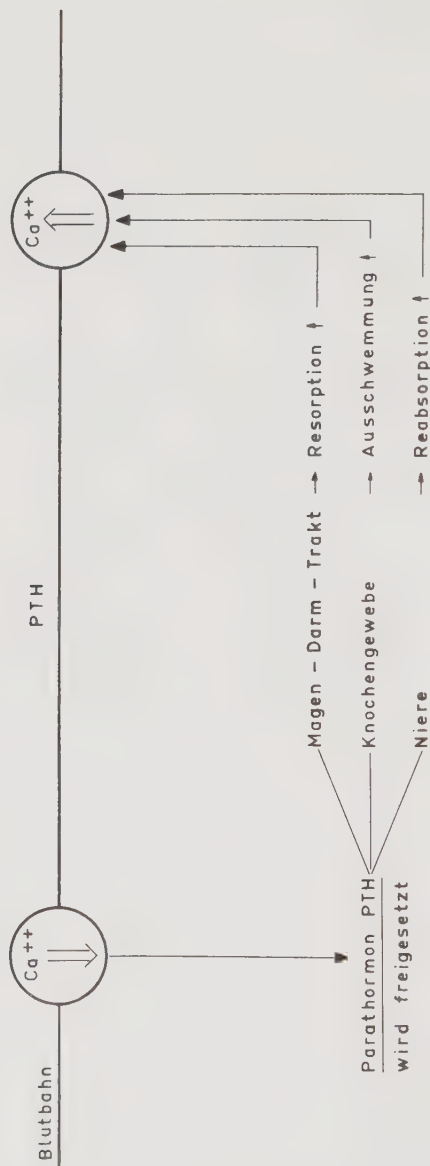


Die Calciumreserve verhält sich nicht einheitlich. Es existieren anscheinend zwei Phasen, die sich durch ihre Dynamik unterscheiden. Der eine Anteil zeigt eine rasche Abgabe und einen raschen Einbau von Calcium und kann somit als labile Phase charakterisiert werden. Der weitaus größere Teil des Calciums ist einem sehr viel langsameren Umsatz unterworfen. Autoradiographische Untersuchungen haben es wahrscheinlich gemacht, daß die Epiphysen und die Spongiosa im wesentlichen die labile Phase darstellen, während die Kompakta als langfristige Reserve identifiziert werden konnte.

Hierdurch kann ein sich außerordentlich rasch einstellendes Gleichgewicht mit der Blutflüssigkeit erreicht werden. Die Deckung einer negativen Calciumbilanz auf Kosten des Skelettgewichts ist ein vitaler Prozeß, denn die Resorption der Krochensubstanz erfolgt unter aktiver Beteiligung der Osteoklasten. Bei einer negativen Calciumbilanz ist der Angriffspunkt auf den Knochen erst sehr spät röntgenologisch zu erkennen. Es dauert jedoch bei der relativ hohen labilen Calciumreserve sehr lange, bis es zu diesem Zustand kommt.

Bild: 38

Bluthomöostase des Calciums I



Im offenen System des Organismus müssen für die Homöostase des Blutes noch weitere Regelsysteme wirken. Beim Calcium unterliegen sie vorwiegend zwei Hormonsystemen:

1. Dem Hormon der Parathyreoidea, dem Parathormon (PTH)
2. Dem Hormon der Thyreoidea, dem Thyreocalcitonin (TCT)

Fällt die Konzentration des ionisierten Blutcalciums, so wird PTH freigesetzt, welches an folgenden drei Angriffspunkten stimulierend wirkt:

1. Im Magendarmtrakt
2. Im Knochengewebe
3. In der Niere (8, PHANG und Mitarbeiter, 1967)

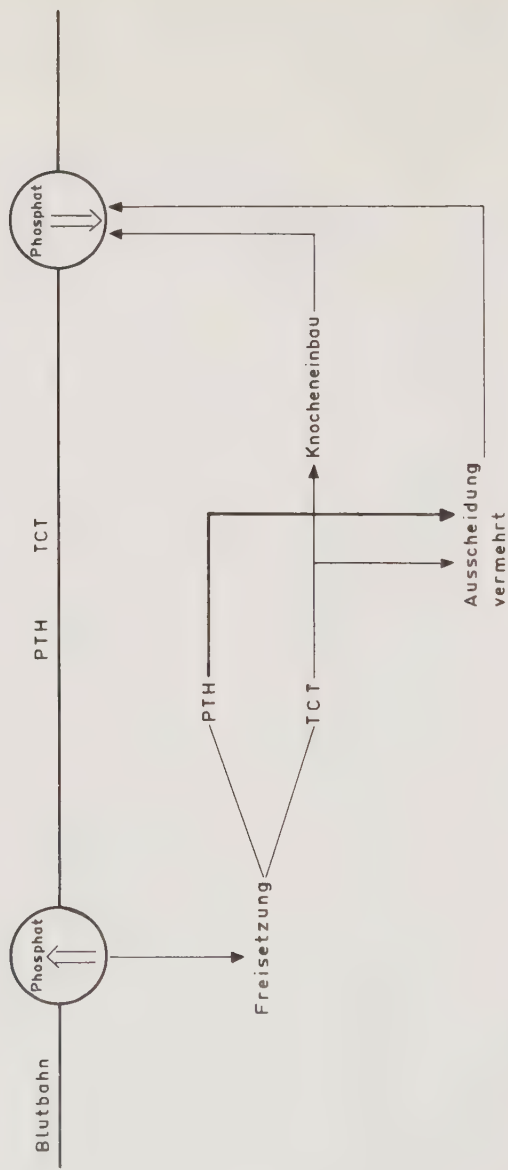
Das PTH begünstigt die Resorption im Verdauungstrakt, am Skelett und die tubuläre Reabsorption in der Niere (8, S. 23). Das Resultat ist ein Ansteigen der Calciumionenkonzentration im Blutplasma und ein gleichzeitiges Stagnieren der Hormonsekretion (Rückkopplung).

Bild: 39

Bluthomöostase des Calciums II



Das TCT übt entgegengesetzte Wirkung aus. Dabei greift es vorwiegend in den Absorptionsmechanismus des Knochens ein. Es behindert einerseits die PTH - Aktivität, andererseits wirkt es aber auch in Abwesenheit des PTHs. Weiterhin hemmt es die Calciumrückresorption in der Niere. Der Einfluß von TCT auf den Verdauungstrakt ist fraglich, der auf den Nierenmechanismus unbekannt (8, S. 24).



Die Homöostase der Phosphat - Plasma - Konzentration ist schwieriger zu erklären als die des Calciums (8, MC LEAN und BUDY, 1964). Obwohl das PTH und das TCT antagonistische Wirkung auf das Knochengewebe und das Plasma-calcium ausüben, senken sie beide die Phosphatkonzentration im Plasma. Sie beschleunigen die Phosphatausscheidung durch die Niere (8, S. 28) durch Hemmung der Rückresorption. Bei der phosphaturischen Wirkung des PTHs ist das Vorhandensein von Vit D nicht erforderlich.

Bild: 41 Die Aufgabe von Vitamin D



Die Aufgabe von Vit D kann man in drei Punkten zusammenfassen:

1. Resorption von Calcium und Phosphat aus dem Darm
2. Ausscheidung von Calcium durch die Niere
3. Ablagerung von Calcium und Phosphat in der organischen Matrix

Nach neueren Befunden stimuliert Vit D die Synthese eines calciumbindenden Proteins (3, S. 560) und fördert somit die Calcium-resorption. Bei Calciummangel bewirkt Vit D eine deutliche Vergrößerung der Phosphat-resorption (bei normaler Calciumresorption wird diese Wirkung von vielen Autoren bestritten). Weiterhin beeinflusst Vit D die Mobilisation von Calcium und Phosphat im Skelett. Ob und gegebenenfalls wie und wo Vit D in die sich im Knochen abspielenden Prozesse eingreift, ist noch weitgehend unbekannt. Vit D ist mitverantwortlich für die physiologische Konzentration des PTHs und die damit verbundene Aufrechterhaltung der Ionenkonzentration (8, ARNAUD und Mitarbeiter, 1966). Außerdem fördert es die Ausscheidung von Calcium jedoch nicht die von Phosphat. Bei sehr hohen Dosen von Vit D kommt es zur Knochenzerstörung, und der Serumcitrat Spiegel steigt an. Gleichzeitig entwickeln sich metastatische Kalkherde in den Weichteilen (Calcinosen), besonders in der Niere.

Bild: 42

Wirkung der Androgene und Östrogene
auf den Calciumhaushalt



Die Androgene und Östrogene haben anabole Wirkung im Mineralstoffwechsel: Sie führen zu einer positiven Calciumbilanz.

Bei besonders intensiver Bestrahlung von Ergosterin entsteht Dihydrotachysterin (AT 10), ein naher Verwandter von Vit D.

Dieses AT 10 hat eine kurze, kräftige osteolytische und eine phosphaturische Wirkung ähnlich wie Parathormon und wird deshalb nach Parathyreodektomie zur Besserung hypocalcämischer Zustände und allgemein zur Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus verwendet.

Tab.: 43 Hormonelle Beeinflussung der Zahnentwicklung

● Parathyreodektomie

● Rachitis

● Hypervitaminose

● Hypovitaminosen

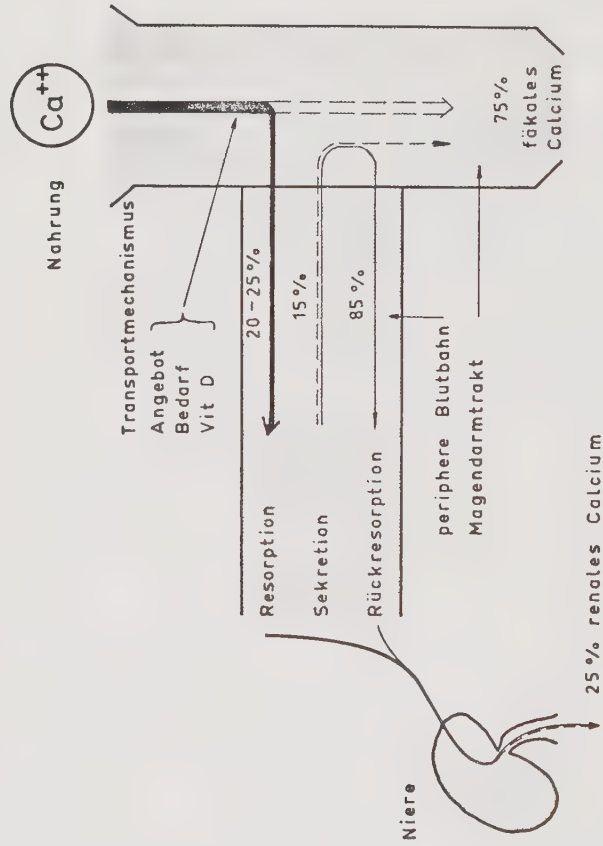
Zu Schädigungen kommt es bei

Die Zahnbildung unterliegt auch der hormonalen Regulation, insbesondere in ihrem Calcium- und Phosphathaushalt. Nach Parathyreodektomie kommt es zur Bildung von mangelhaftem Schmelz und zu osteoporotischen Auflockerungen des Alveolarkamms. Ähnliche Befunde zeigt die Rachitis, bei der außerdem die Dentinbildung verlangsamt ist. Auch Vit A beeinflusst die Zahnentwicklung. Eine Vit A - Hypervitaminose hemmt die Odontoblastentätigkeit. Bei Ascorbinsäuremangel kommt es zur völligen Atrophie der Odontoblasten und damit zum Ausfall der Prädentinbildung und zur Schädigung des Schmelzaufbaus; die Matrixbildung wird verringert.

Fragen zu Punkt 2.5.

1. Welche Faktoren sind bei der Konstanthaltung der Calciumionenkonzentration im Plasma wirksam
2. Wo ist im Organismus die Calcium- und Phosphatreserve lokalisiert
3. In welchem Verhältnis steht diese Calciumreserve zu der disponiblen im Blut kreisenden Menge
4. Was versteht man unter der labilen Calciumreserve
5. Erkläre schematisch die Wirkung von Parathormon PTH und von Thyreocalcitonin TCT auf die Calciumhomöostase des Blutes
6. Erkläre schematisch die Wirkung von Parathormon PTH und von Thyreocalcitonin TCT auf die Phosphathomöostase des Blutes
7. Wie greift Vit D in die Regulation des Calcium- und Phosphatspiegels ein
8. Was ist AT 10, und welche Wirkung hat es auf die Calciumbilanz
9. Welche Faktoren beeinflussen die Zahnbildung

Bild: 19 Resorption und Ausscheidung von Calcium



2.6. Ausscheidung von Calcium und Phosphat

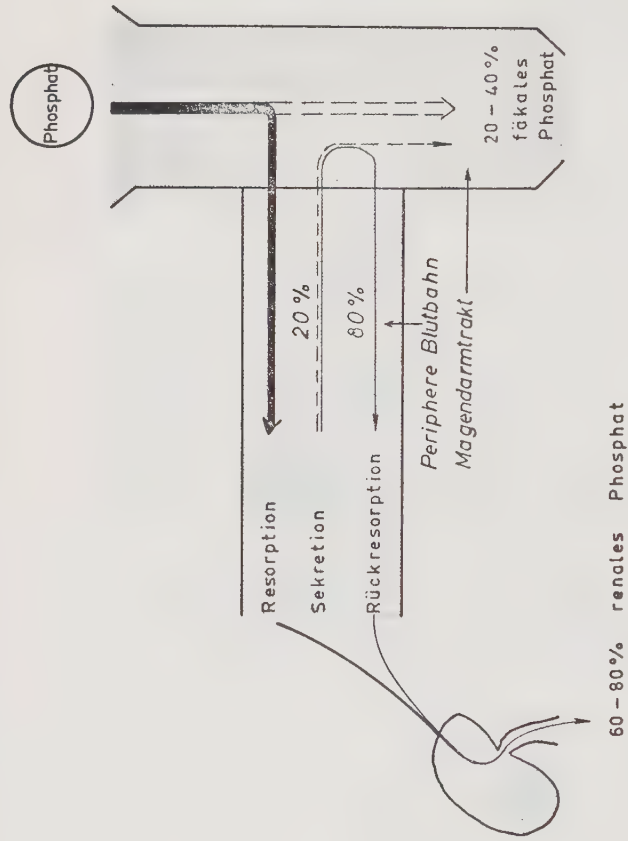
Bei ausgeglichener Calciumbilanz scheidet der Mensch die aufgenommene Calciummenge zu etwa 25 % im Urin und 75 % im Stuhl wieder aus (s. Bild 19).

Der Calciumgehalt des Kotes besteht unter Normalbedingungen etwa zu 85 % aus nicht resorbiertem Calcium der Nahrung, zu 15 % aus endogenem. Offensichtlich wird nur wenig des am Tage resorbierten Calciums wieder ausgeschieden, sondern zunächst gespeichert und mit dem Skelett ausgetauscht. Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Ca^{45} i.v. beträgt 260 Tage.

Die renale Ausscheidung ist stark stoffwechselabhängig. Sie steigt mit dem Plasma-Calcium - Spiegel und erreicht sehr hohe Werte bei knochenabbauenden Vorgängen. Daher ist die Bestimmung der renalen Calciumausscheidung von großer diagnostischer Bedeutung. Sie ist weitgehend unabhängig von der Calciumzufuhr, weist aber große individuelle Unterschiede auf.

Normalerweise enthält der Schweiß relativ wenig Calcium, jedoch kann hohe Schweißabsonderung zu erheblichem Calciumverlust führen.

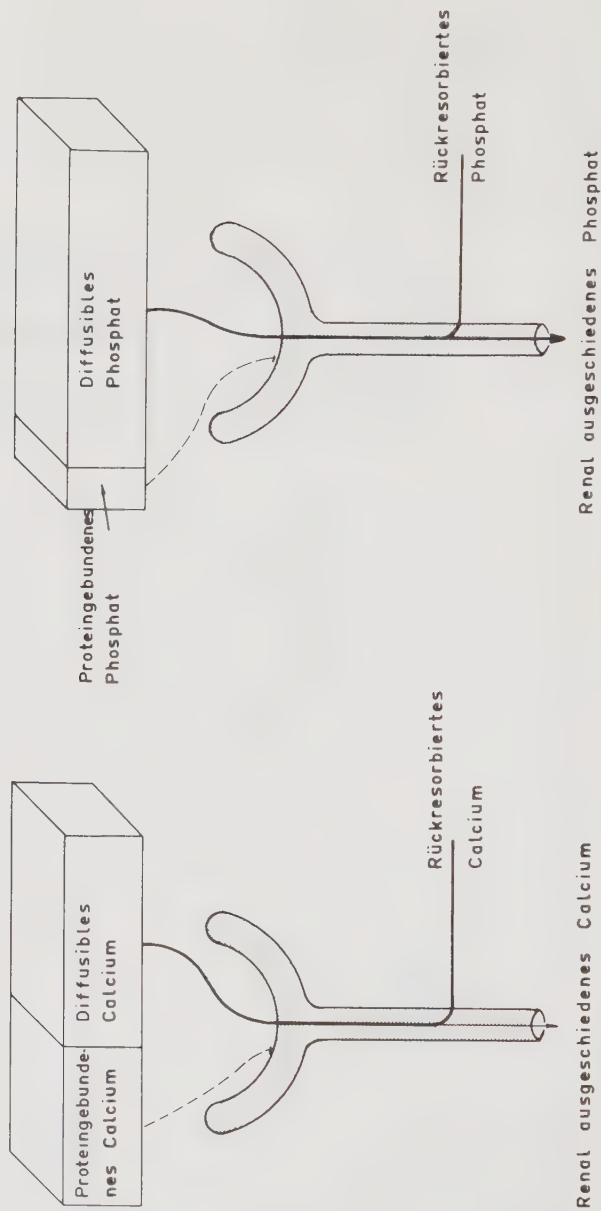
Bild: 20 Resorption und Ausscheidung von Phosphat



Bei der Phosphatausscheidung ist der renale Weg der bedeutendere. Bei einem erwachsenen Menschen werden auf diesem Weg etwa 60 - 80% des Phosphats ausgeschieden, der Rest im Kot. Dieses entstammt zu etwa 80% dem nicht resorbierten Nahrungsphosphat und zu 20% dem Sekretionsphosphat des Verdauungstrakts (s. Bild 20).

Bild: 46 Ausscheidungsmechanismus von Calcium und Phosphat

(8, S. 19 u. 27)

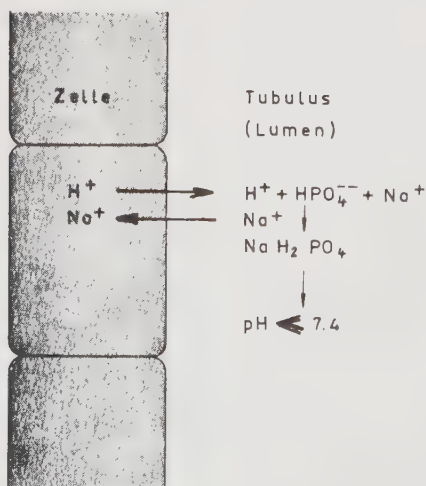
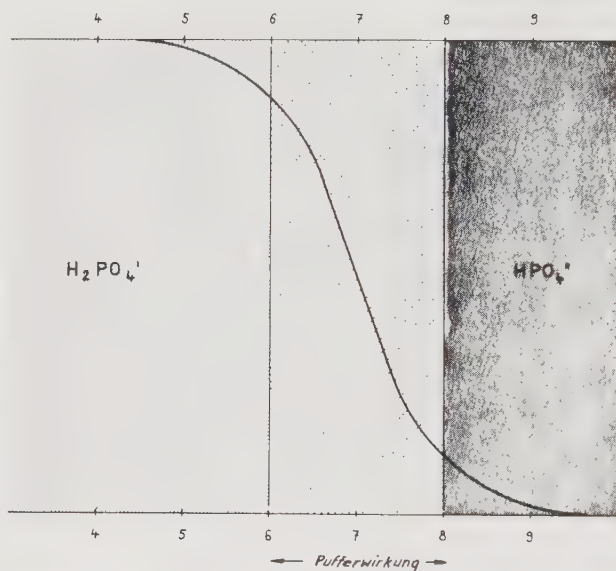


Ein weiterer Regulierungsfaktor ist die Nierenschwelle. Sie liegt für die Phosphatausscheidung bei 2 - 4 mg% Plasmaphosphat. Sinkt die Konzentration des organischen Phosphats unter diese Schwelle, wird kein Phosphat ausgeschieden.

Im Stoffwechsel ist bei starker Muskelarbeit die Phosphatausscheidung zunächst stark vergrößert, sinkt aber dann rasch ab. In der anschließenden Erholungsphase tritt jedoch wieder eine erhebliche Mehrausscheidung an Phosphat auf. Muskelarbeit erfordert demnach einen vergrößerten Phosphatbedarf.

Bild 46 zeigt schematisch die Ausscheidung von Calcium und Phosphat.

Bild: 47 Vereinfachter Mechanismus
der Wasserstoffionenaus-
scheidung in der Zelle (Niere)

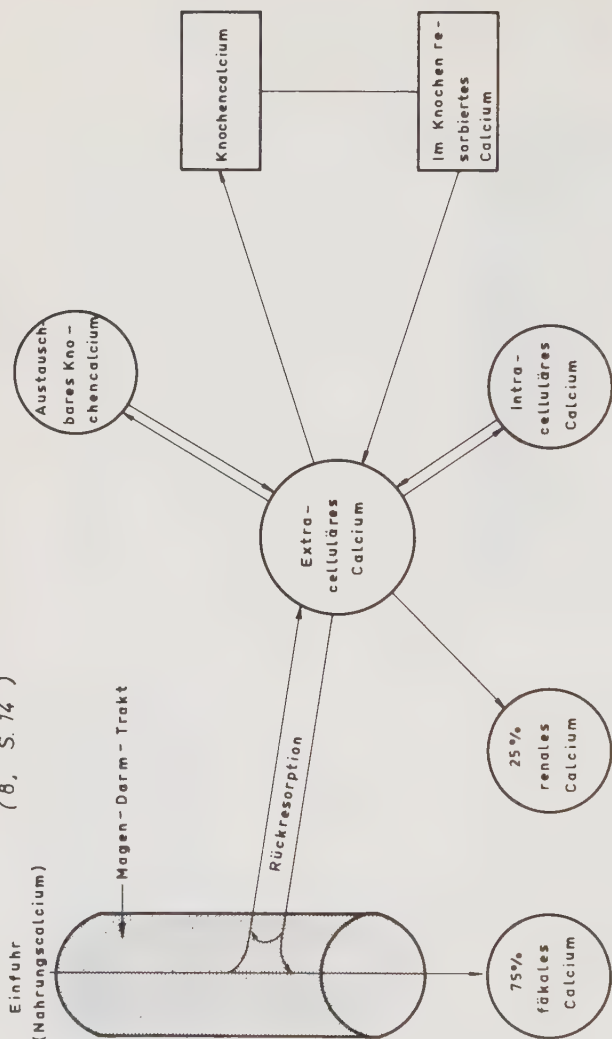


Die renale Phosphatausscheidung ist ein wichtiger Regulationsfaktor für den Säure - Basen - Haushalt. Im Plasma ($\text{pH} = 7.4$) liegen ca. 80 % der anorganischen Phosphate als sekundäres Phosphat (HPO_4^{--}) und 20 % als primäres Phosphat (H_2PO_4^-) vor. Im Harn wird je nach Säuerungsgrad des Verhältnis zugunsten des primären Phosphats verschoben. Das Phosphat dient als Vehikel der H^+ - Ausscheidung (Bild 47).

Bild: 48

Schema des Calciumstoffwechsels

(8, S. 14)

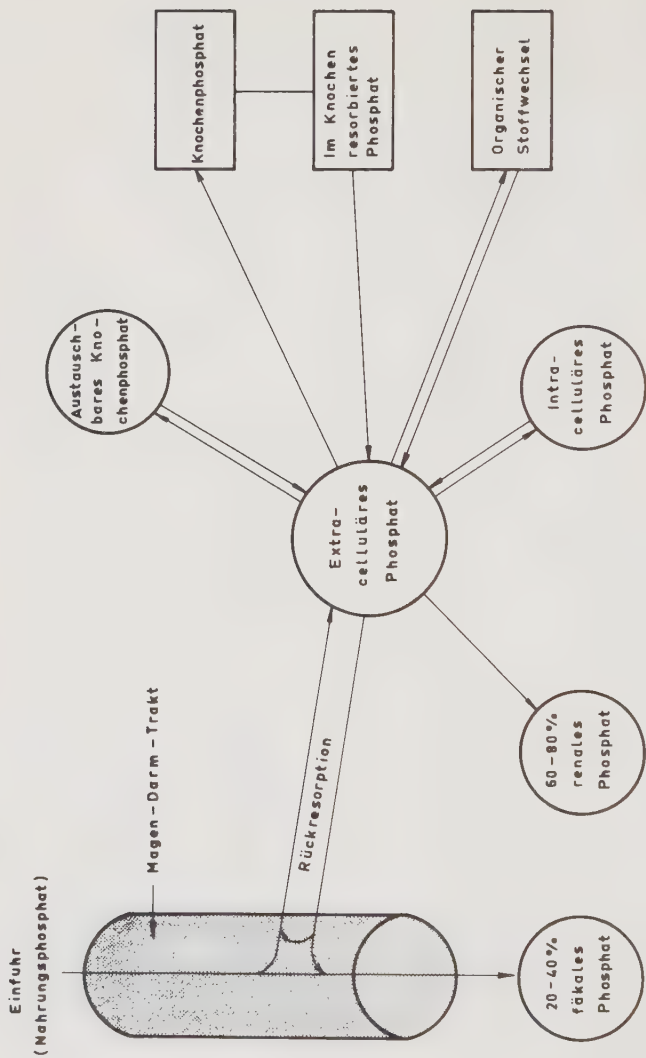


In Bild 48 erkennen wir ein Gesamtschema des Calciumstoffwechsels. Man sieht, daß im Intestinaltrakt nur 25% des aufgenommenen Calciums resorbiert werden, während 75% fekal ausgeschieden werden. Dieses aufgenommene, noch extracelluläre Calcium steht im Gleichgewicht mit dem intracellulären Calcium und dem, welches im Knochen abgelagert wird, dem Depotcalcium. Das extracelluläre Calcium wird schließlich mit dem Urin ausgeschieden.

Bild: 49

Schema des Phosphatstoffwechsels

(8, S. 24)



Beim analogen Schema des Phosphatstoffwechsels sehen wir in Bild 49 , daß im Mittel 30% des im Intestinaltrakt aufgenommenen Phosphats direkt wieder ausgeschieden wird, während etwa 70% als extracelluläres Phosphat resorbiert wird. Dieses steht im Gleichgewicht mit dem intracellulären und dem Phosphat, welches sich im Knochen befindet. Besondere Beachtung findet die Aufgabe, welche das Phosphat im organischen Stoffwechsel hat. Von dem extracellulären Phosphat wird im Mittel 70% mit dem Urin ausgeschieden.

Fragen zu Punkt 2.6.

1. Erklären Sie anhand einer Zeichnung die Ausscheidung von Calcium
2. Warum ist die Bestimmung der renalen Calciumausscheidung von großer diagnostischer Bedeutung
3. Erklären Sie schematisch die Ausscheidung von Phosphat
4. Welcher Weg ist bei der Phosphatausscheidung der bedeutendere
5. Welche Beziehungen bestehen zwischen der Wasserstoffionen- und der Phosphationenausscheidung in der Niere
6. Zeichnen Sie mit wenigen Strichen ein Gesamtschema des Calcium- und des Phosphatstoffwechsels

$[Ca^{++}]$	Plasma	$[Ca^{++}]$
Hypocalcämie		Hypercalcämie
Ursachen		
Hypoparathyreoidismus Stoffwechselreaktionen		Hyperparathyreoidismus Hypervitaminosen chronische Ca^{++}-Zufuhr

2.7. Pathophysiologie

Zum Abschluß seien noch einige kurze Bemerkungen zur Pathophysiologie gemacht.

2.7.1. Hormonelle Störungen

Unter Hypocalcämie versteht man den Abfall der Calciumkonzentration im Plasma. Sie kann verschiedene Ursachen haben:

1. Hypoparathyreoidismus:

Unterfunktion der Epithelkörper

2. Stoffwechselreaktionen:

Heilende Rachitis, postacidotische Zustände, Ausfällung und Komplexbildung von Calcium

Bei einer heilenden Rachitis entreißt das Knochengewebe gierig Calcium und Phosphat aus der extrazellulären Flüssigkeit an sich. Damit erhalten wir einen deutlichen Abfall in der Plasmakonzentration dieser Ionen.

Bei einer Acidose sinkt der pH - Wert, und es werden die Mineralreserven des Körpers mobilisiert. Kommt es nun bei der Heilung wieder zum Steigen des pH - Werts, resultiert eine Auffüllung der Calciumreserven.

Die Hypocalcämie führt zu dem vielgestaltigen (latente, chronische, manifeste) Symptombild der Tetanie (neuromuskuläre Übererregbarkeit).

Das Gegenteil der eben geschilderten Zustände ist eine Erhöhung des Calciumspiegels: Hypercalcämie. Sie wird hervorgerufen durch

1. Hyperparathyreoidismus

2. Hypervitaminosen (z.B. Vit D)

3. Lang andauernde, übergroße Calciumzufuhr

Ein akuter Hyperparathyreoidismus führt zu allgemeinen Symptomen wie Muskelschwäche, Erbrechen usw. . Im chronischen Zustand treten Knochenzerstörungen und Verkalkung der Weichgewebe (Niere, Lunge, subkutane Gewebe) auf. Diese Symptome zeigen sich auch bei der sogenannten Milchtrinkerkrankheit.

**Bild: 51 Das Verhalten von Calcium und
Phosphat im Plasma unter
pathologischen Bedingungen**

pathologische Abweichung		Ca	P
Epithelkörperchen	↑ ↓	↑ ↓	↓ ↑
Schilddrüse	↑ ↓	↑	↑
Calciferol	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓
Darmresorption	↓	↓	↓
Niereninsuffizienz		↓	↑
Phosphaturie		↓	↓
postazidotisches Syndrom		↓	↓
Hypophosphatasämie		↑	↓

Phosphatmangel führt vorwiegend bei Tieren zum Erscheinungsbild der Rachitis, falls gleichzeitiger Calciferolmangel vorliegt. In der menschlichen Ernährung spielt Phosphatmangel keine Rolle, da Phosphat in fast allen Nahrungsmitteln vorkommt.

Eine Zusammenfassung über das Verhalten von Calcium und Phosphat unter pathologischen Bedingungen zeigt Bild 51.

Fragen zu Punkt 2.7.1.

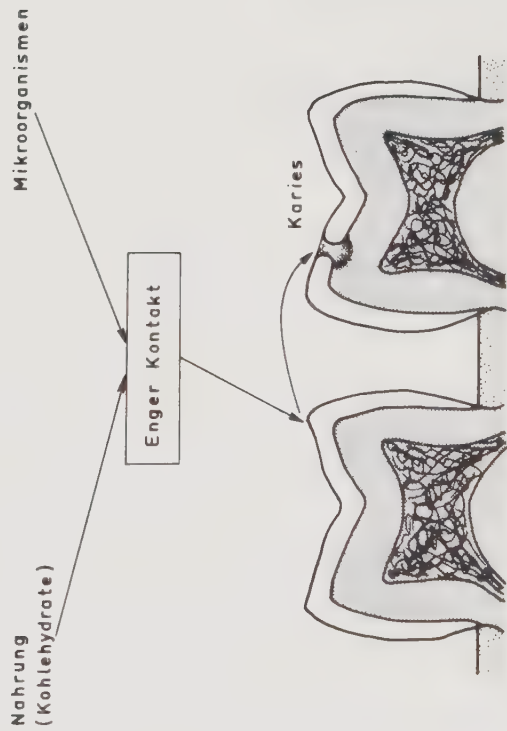
1. Was ist eine Hypocalcämie und was sind die Folgen
2. Wie erklärt sich die Hypocalcämie bei der heilenden Rachitis und bei einer abklingenden Acidose
3. Welche Faktoren führen zu einer Hypercalcämie und was sind ihre Folgen

2.7.2. Steinbildung

Ein noch nicht völlig geklärtes Problem ist die Steinbildung. 90 % aller Harnsteine z.B. bestehen aus Calciumsalzen. Als Kristallisationskeime kommen Oxalate, Urate und Phosphate (übersättigte Lösungen!) in Verbindung mit organischer Matrix (Mucopolysaccharide) in Frage. Die Urolithiasis ist die Folge einer Störung des physiologischen Gleichgewichts mehrerer Faktoren (5, S. 309):

1. Übersättigung des Harns mit Kalksalzen
2. Mangelnde Ionenkonzentration eines Inhibitors (z.B. Polyphosphat)
3. Konzentration des als Matrix dienenden Mucopolysaccharids

Über die Ursachen und den Bildungsmechanismus der Steinbildung ist noch vieles unklar.



2.7.3. Kariogenese

Eine Reihe von Kariestheorien (MILLER, GOTTLIEB, SCHATZ u.a.) konnten eine vollständige Lösung der Probleme in der Kariesätiologie nicht liefern. Die Anwesenheit folgender Faktoren wird heute als sicher angenommen:

1. Kohlenhydrate
2. Mikroorganismen
3. Nahrungskontakt mit den Zähnen

Der Zahnstein, eine pathologische Ablagerung, enthält vorwiegend Calciumphosphat. Dabei lagert sich bei jungem Zahnstein (ca. 1 Jahr) nach dem Röntgendiagramm neben nicht identifizierbarem Material vorwiegend Brushit ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) ab, mit dem Alter zunehmende Mengen von einer komplizierteren Calciumphosphatverbindung (8, S. 283).

L e b e n s l a u f

<u>Name, Vorname</u>	Paus, Jürgen Heinrich Anton
<u>Geboren am</u>	3. Mai 1939
<u>in</u>	Essen an der Ruhr
<u>Name des Vaters</u>	Alfons, verstorben 1970
<u>Name der Mutter</u>	Karoline geb. Jochenning, verstorben 1955
<u>Beruf des Vaters</u>	Realschulrektor
<u>Anzahl der Geschwister</u>	zwei ältere Brüder
<u>Schulische Vorbildung</u>	
1946 - 1950	Volksschule Hofheim/Ts.
1950 - 1951	Volksschule Königshofen/Ts.
1951 - 1957	Realschule Idstein/Ts.
	Mittlere Reife
1965 - 1967	Hessenkolleg Frankfurt am Main
	Abitur
<u>Berufsausbildung</u>	
1957 - 1958	Werkstudent in Chem. Pharm.
	Laboratorien Hennig, Flörsheim
1958 - 1960	Fachschulstudium an der staat- lichen Chemiefachschule Fresenius, Wiesbaden
	Chemotechniker - Abschlußprüfung
1961	Spezialausbildung zum Radiochemiker
1967 - 1972	Studium der Zahnmedizin und
29.11.1972	Staatsexamen an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz
<u>Berufliche Tätigkeit</u>	
1961 - 1965	Farbwerke Höchst, Kulzer & Co., Batelle Institut Frankfurt
ab 1973	Assistenzarzt
<u>Eheschließung</u>	13. März 1964
<u>Name der Ehefrau</u>	Gisela geb. Matschke

